

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR STRAHLENTHERAPIE
PROF. DR. O. KÖLBL
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

OPTIMIERUNG DER PERKUTANEN 3D-KONFORMALEN STRAHLENTHERAPIE
DES PROSTATAKARZINOMS:
EINFLUSS VON LEAFBREITE UND INTER- UND INTRAFRAKTIONÄRER
LAGEVARIATION DER RISIKOORGANE REKTUM UND HARNBLASE

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Matthias Hipp

2009

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR STRAHLENTHERAPIE
PROF. DR. O. KÖLBL
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

OPTIMIERUNG DER PERKUTANEN 3D-KONFORMALEN STRAHLENTHERAPIE
DES PROSTATAKARZINOMS:
EINFLUSS VON LEAFBREITE UND INTER- UND INTRAFRAKTIONÄRER
LAGEVARIATION DER RISIKOORGANE REKTUM UND HARNBLASE

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Matthias Hipp

2009

Dekan:	Prof. Dr. Bernhard Weber
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Oliver Kölbl
2. Berichterstatter:	PD Dr. med. Maximilian Burger
Tag der mündlichen Prüfung:	02. Februar 2010

**Optimierung der perkutanen 3D- konformalen Strahlentherapie des
Prostatakarzinoms:
Einfluss von Leafbreite und inter- und intrafraktionärer Lagevariation
der Risikoorgane Rektum und Harnblase**

1	Einleitung	7
1.1	Epidemiologie des Prostatakarzinoms	7
1.2	Pathologie und Staging des Prostatakarzinoms	10
1.2.1	Ätiologie und Pathogenese	10
1.2.2	Histopathologie	10
1.2.3	Stadienklassifikation	12
1.2.4	Resektionsgrad	13
1.2.5	Risikofaktoren	14
1.3	Aktuelle Behandlungsstrategien des lokal begrenzten Prostatakarzinoms	16
1.3.1	Stadienadaptierte Therapie	16
1.3.2	Chirurgische Therapie	17
1.3.3	Perkutane Strahlentherapie	17
1.3.4	Interstitielle Brachytherapie	18
1.3.5	Weitere lokale Therapieverfahren	19
1.4	Therapiespezifische Besonderheiten der perkutanen Strahlentherapie des Prostatakarzinoms	20
1.4.1	Typische therapieassoziierte Toxizitäten	23
1.4.2	Dosis-Wirkungs-Effekt	25
1.4.3	3D-konformale Techniken	26
2	Einfluss der Leafbreite auf die perkutane Strahlentherapie des Prostatakarzinoms	29
2.1	Hintergrund:	29
2.2	Material und Methode:	29
2.3	Ergebnisse:.....	32
2.3.1	Zielvolumina:	32
2.3.2	Risikoorgane:	32
2.4	Diskussion:	34
2.5	Zusammenfassung:	36

3	Inter- und intrafraktionäre Lagevariation von Rektum und Harnblase unter perkutaner 3-D-konformaler Strahlentherapie der Prostataloge	37
3.1	Hintergrund:	37
3.2	Methode und Material:	38
3.2.1	Patientenkollektiv:	38
3.2.2	Bestrahlungsplanung:	38
3.2.3	Therapieverlauf:	39
3.2.4	Messung der interfraktionären Lagevariation:	40
3.2.5	Messung der intrafraktionären Lagevariation:	41
3.2.6	Auswertung der Messwerte:	41
3.3	Ergebnisse:.....	41
3.3.1	Interfraktionäre Lagevariation:	41
3.3.2	Messpunktbezogene interfraktionäre Lagevariation:	41
3.3.2.1	Patientenbezogene interfraktionäre Lagevariation:	43
3.3.3	Intrafraktionäre Lagevariation:	47
3.3.3.1	Messpunktbezogene intrafraktionäre Lagevariation :	47
3.3.3.2	Patientenbezogene intrafraktionäre Lagevariation:	49
3.4	Diskussion	53
4	Zusammenfassung	64
5	Abkürzungsverzeichnis:	66
6	Abbildungsverzeichnis:	68
7	Tabellenverzeichnis:	70
8	Literaturverzeichnis:	72
9	Danksagung	84
10	Lebenslauf:	85

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie des Prostatakarzinoms

In Deutschland ist das Prostatakarzinom die am häufigsten diagnostizierte männliche Tumorerkrankung mit registrierten 58.570 Neuerkrankungen im Jahre 2004 [RKI/GEKID, 2008]. Im Vergleich zu 2002 war hierbei eine Zunahme in Deutschland um über 9900 Erkrankungsfälle zu beobachten [RKI/GEKID, 2008].

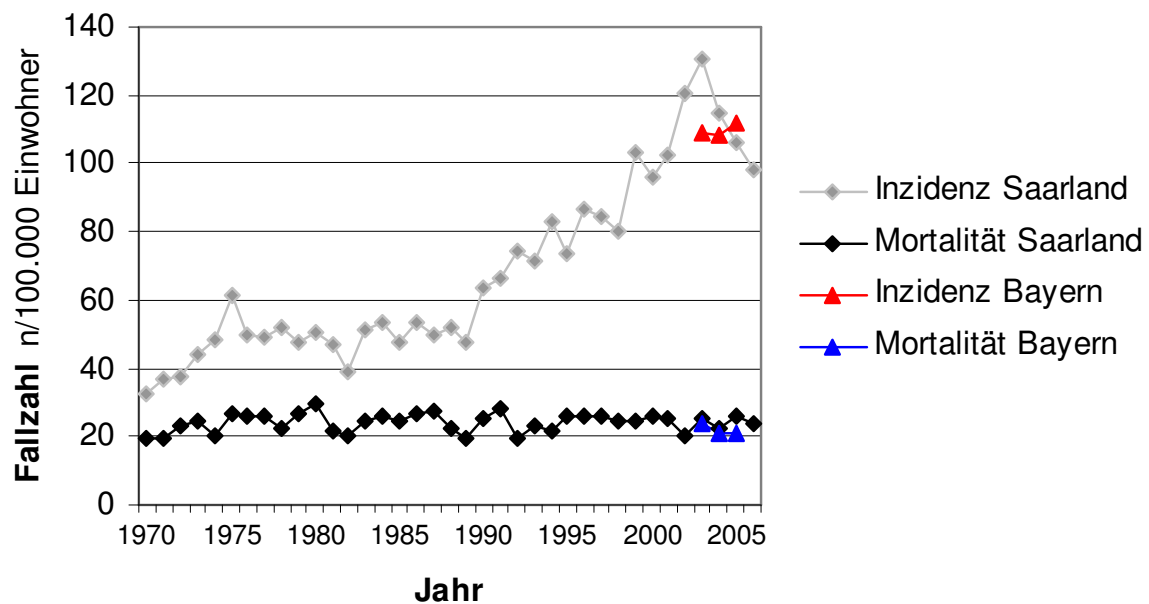


Abb.1: Beispielhafte Gegenüberstellung der Daten des Bevölkerungsbezogenen Bayerischen Krebsregisters (Daten 2003-2005, Stand: 2008) und des saarländischen Krebsregisters (Gründung 1967) für die alterstandardisierte Inzidenz und Mortalität des Prostatakarzinoms bezogen auf die Europa-Standardbevölkerung [Quellen: Bevölkerungsbezogenes Krebsregister Bayern, Erlangen, Jahresbericht 2008. Epidemiologisches Krebsregister Saarland, 2007].

Diese Zunahme der Inzidenz des Prostatakarzinoms kann in Deutschland seit den 1980er Jahren beobachtet werden. Dies ist neben krankheitsspezifischen Ursachen auch auf die erst in den 1970er Jahren begonnene, strukturierte Einrichtung klinischer Krebsregister in (West-) Deutschland zurückzuführen. Die Einrichtung erster Krebsregister an den bayerischen Universitätskliniken begann 1978, 1998 folgte die epidemiologische Krebsregistrierung in zunächst 48 der 96 Landkreise und kreisfreien Städte Bayerns und 2002 war die flächendeckende epidemiologische Krebsregistrierung in Bayern erreicht. Im Jahre 2006 konnten erstmals bayernweit vollzählige Daten zu HNO-, Brust- und Prostatatumoren vorgelegt werden. Schließlich wurde 2008 die international geforderte Erfassungsrate von 90% aller Tumorerkrankungen als Qualitätsmerkmal für Tumorregister

bayernweit überschritten [Bevölkerungsbezogenes Krebsregister Bayern, Jahresbericht 2008]. Beispielhaft für Deutschland sind oben die Daten aus dem epidemiologischen Krebsregister des Saarlandes, dem zweitältesten westdeutschen Krebsregister, für das Prostatakarzinom aufgeführt (Abb.1).

Bei der altersstandardisierten Inzidenz erfasster Prostatakarzinome rangierte Bayern 2003 bis 2004 in der Bundesstatistik an siebter Stelle mit 136,4 Neuerkrankungen pro 100.000 im Vergleich zu Niedersachsen mit 190,7 pro 100.000 und liegt damit unter dem geschätzten Bundesdurchschnitt von 142,4 pro 100.000. Im europäischen Vergleich steht Deutschland bei den Neuerkrankungen seit 2004 nach Schweden und der Schweiz an der Spitze, die niedrigsten Neuerkrankungsraten finden sich mit Ausnahme Dänemarks und Großbritanniens in Südeuropa.

Als medizinische Ursache dieser beobachteten Inzidenzzunahme erscheint weniger die tatsächliche gesteigerte Inzidenz des Prostatakarzinoms als vielmehr dessen häufigere Erstdiagnose nach Einführung des Prostata-spezifischen-Antigens (PSA) als Screeningmethode um 1988 wahrscheinlich. Die stetig verbesserte Labordiagnostik führte dadurch auch vermehrt zur Diagnose klinisch asymptomatischer, früher Tumorstadien. Zusätzlich müsste zukünftig durch das zunehmende Altern der bundesdeutschen männlichen Bevölkerung eine reale Erkrankungszunahme des Prostatakarzinoms beobachtet werden können.

Die „Spitzenposition“ des Prostatakarzinoms in der Diagnosenstatistik des Robert-Koch-Institutes findet sich nicht in der Anzahl deutscher Krebssterbefälle wieder: Hier folgte es im Jahr 2004 nach den Lungen- und Darmmalignomen an dritter Stelle mit einem Anteil von 10,1% der männlichen Krebssterbefälle. Die Sterberate selbst ist für das Prostatakarzinom im Vergleich zur Inzidenzrate seit 1970 nahezu unverändert geblieben [RKI/GEKID, 2008].

Das Prostatakarzinom ist eine typische Erkrankung des älteren Mannes mit Häufigkeitsgipfel in der 7. Lebensdekade. Das mittlere Alter bei Erstdiagnose lag 2006 im Bereich des TZ-Regensburg bei 69,8 Jahren, für Gesamt-Deutschland bei 69. Vor dem 50. Lebensjahr werden kaum Erkrankungen diagnostiziert (Abb.2).

Die relative 5-Jahresüberlebensrate hat sich für das Prostatakarzinom in den letzten Jahren verbessert und wird aktuell mit 87% angegeben im Vergleich zu 82% in den Jahren 1984 bis 1998 [RKI/GEKID, 2008].

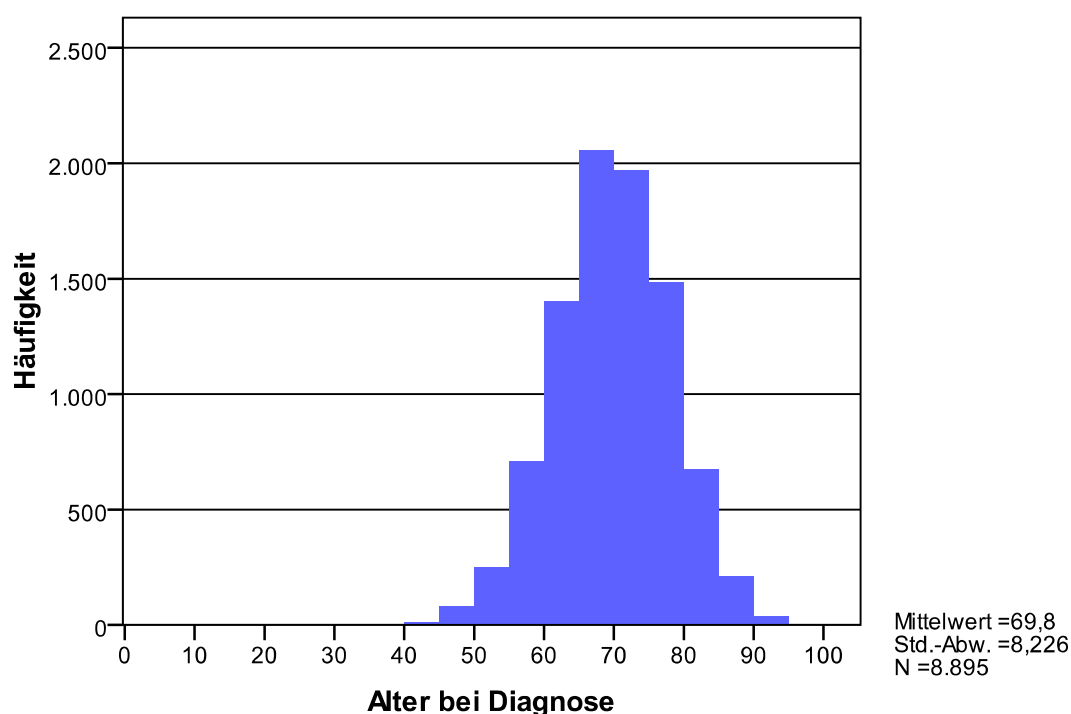


Abb.2: Bösartige Neubildungen der Prostata: Diagnosealter der dokumentierten Neuerkrankungen zwischen 1998 und 2006 mit Wohnort Bayern (Tumorzentrum Regensburg, 2008).

Die Mortalität des Prostatakarzinoms ist abhängig von krankheitspezifischen Risikofaktoren, die der individuelle Patient auf sich vereint: Neben den einzelnen Faktoren wie Tumorstadium, histologisches Grading, Gleasonscore, Histologie, PSA-Wert und Anderen konnten Risikogruppen mit prädiktiver Aussagekraft definiert werden. Exemplarisch sind unten am Beispiel des WHO-Gradings Überlebensdaten für Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom dargestellt (Tab.1).

WHO-Grading	5 Jahre (%)	10 Jahre (%)
G 1	98 (96-99)	87 (81-91)
G 2	97 (93-98)	87 (80-92)
G 3	67 (51-79)	34 (19-50)

Tab. 1: Krankheitsspezifisches Überleben bei abwartender Therapiehaltung und lokal begrenztem Prostatakarzinom im Verhältnis zum Tumorgrading: Angaben zu 5- und 10-Jahres Überleben in Prozent, in Klammern Darstellung des 95% Konfidenz-Intervalls [Chodak, 1994].

1.2 Pathologie und Staging des Prostatakarzinoms

1.2.1 Ätiologie und Pathogenese

Bei der Entwicklung des Prostatakarzinoms spielen individuelle und Umgebungsfaktoren eine Rolle: Alter, ethnische Zugehörigkeit, geographische Besonderheiten [Jemal, 2006], genetische Faktoren [Grönberg, 1994], familiäre Prädisposition [Carter, 1993], Androgen- [Shaneyfelt, 2000] und Strahlenexposition [Kolonel, 2004] sowie ernährungsbedingte Einflüsse [Calle, 2003; Jayacharan, 2009] werden als mögliche Ursachen diskutiert. Der einzelne Beitrag dieser Faktoren zur Kanzerogenese bleibt bis heute zum Teil noch weitgehend ungeklärt.

Eine begünstigende Vorraussetzung zur Entwicklung des Prostatakarzinoms stellt die benigne Prostatahyperplasie dar: Mit zunehmender Alterung der Stromazellen in der periurethralen Mantelzone und Innenzone verlieren diese sukzessive die Fähigkeit zum Abbau von Dihydrotestosteron (DHT) und entwickeln eine Organhyperplasie.

1.2.2 Histopathologie

Die Entstehung des Prostatakarzinoms läuft in mehreren Schritten ab: Am Anfang steht die atypische adenomatöse Hyperplasie, welche sich durch Neubildung mikroglandulärer Strukturen auszeichnet und bevorzugt die Transitionalzone betrifft. Hieraus kann eine prostatistische intraepitheliale Neoplasie, die sog. „PIN“ hervorgehen: Hierbei lässt sich in der peripheren Drüsenzzone die Aufhebung des Strukturmusters mit fokaler Proliferation epithelialer Zellen entlang der prostatistischen Azini und Gänge nachweisen [Bostwick, 1993]. Bei der Kanzerogenese folgen weitere Schritte mit vermehrten genetischen Defekten und Zunahme einer gestörten Zellproliferation mit Ausbildung von niedrig- bis mittelgradigen Zelldysplasien im Rahmen einer „low-grade-PIN“, und weiter zu hochgradigen bis schweren Dysplasien im Rahmen einer „high-grade-PIN“ oder eines Carcinoma in situ.

Für die Einteilung des Malignitätsgrades des Prostatakarzinoms werden in Deutschland neben dem von der WHO empfohlenem Gradingssystem nach Mostofi [Mostofi, 1980] zwei unterschiedliche Verfahren angewandt: Die Einteilung des pathologisch-urologischen Arbeitskreises Prostatakarzinom berücksichtigte hierfür in einem Punktescore strukturelle Eigenschaften (drüsige, kribriforme bzw. solide Karzinomanteile) neben zytologischen Kriterien wie die Kernaplasie. Anhand des Summenscores erfolgt dann die Einteilung in die Schweregrade Ia/b bis IIIa/b [Helpap, 1985]. Die international etablierte Einteilung nach Gleason von 1979 verwendet das Wachstumsmuster des Prostatakarzinoms ohne Einbeziehung zytologischer Malignitätskriterien [Gleason, 2002] von sehr gut differenziert (Gleason Grad I, Score 2) bis sehr niedrig differenziert (Gleason Grad V, Score 10). Das Model Gleasons basiert hierbei auf dem zunehmenden Verlust der glandulären

Differenzierung und der peritumoralen Stromainvasion. Um der intratumoralen Heterogenität Rechnung zu tragen wird hierbei ein Summenscore aus dem dominierenden primären und dem zweithäufigsten sekundären Wachstumsmuster des Tumors gebildet. Der Gleason-Score aus der initialen Randombiopsie ist hierbei prädiktiv für Tumolvolumen und Tumorstadium zu werten [Sebo, 2000].

Die Gradingssysteme der WHO und nach Gleason werden von zahlreichen Autoren miteinander korreliert. In Tab. 2 ist eine aktualisierte Version aufgeführt, welche die schlechtere Prognose des Gleason-Score ≥ 7 mit einbezieht [Epstein, 1996].

Differenzierungsgrad	WHO-Grading	Gleason-Score
gut differenziert / leichte Anaplasie	1	2-4
moderat differenziert	2	5-6
moderat / schlecht differenziert		7
schlecht differenziert	3	8-10
undifferenziert	4	

Tab. 2: Korrelation von WHO-Grading nach Mostofi und Gleason-Score (aus: Onkologie 2004/2005 – Interdisziplinäre Empfehlungen zur Therapie 12.Aufl., Zuckerschwerdt, 2005).

Der wesentliche Teil aller Prostatakarzinome imponiert histopathologisch als azinäres Adenokarzinom (95%). Die übrigen 5% setzen sich aus papillär-duktalem, urotheliale, plattenepitheliale, muzinöse, endokrin differenzierte Karzinome und adenoidzystische Basalzellkarzinomen zusammen.

Charakteristisch für das Adenokarzinom ist dessen häufige Infiltration in perineurale Spalträume, Lymphgefäße und das Gefäßnervenbündel ohne Ausbildung entzündlicher Begleitreaktionen. Das typische Prostatakarzinom weist ein zentripetales Wachstumsmuster mit Auftreten im peripheren Drüsenfeld der Prostata und sekundärem Vordringen in das Organzentrum auf. Gleichzeitig kann eine Kapselinfiltration beobachtet werden. Dieses typische Wachstumsverhalten wurde bei der Einteilung des pathologischen Tumorstadiums (siehe unten) berücksichtigt.

Einen besonderen Stellenwert nimmt die Gruppe der zwar seltenen, prognostisch aber ungünstigen kleinzelligen bzw. endokrin differenzierten Karzinome ein: Sie repräsentiert nur etwa 2% aller bösartigen Prostatatumore, weist keine Korrelation zwischen PSA-Wert im

Serum und Tumormasse auf und nimmt in der Regel einen aggressiven klinischen Verlauf [Helpap, 1999].

1.2.3 Stadienklassifikation

Tab. 3: Stadieneinteilung des Primärtumors nach dem TNM-System der UICC, 2005 [Wittekind, 2005].

T - Primärtumor	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Klinisch nicht erkennbarer Tumor, der weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar ist
T1a	Tumor zufälliger histologischer Befund („incidental carcinoma“) in 5% oder weniger des reseziertes Gewebes
T1b	Tumor zufälliger histologischer Befund („incidental carcinoma“) in mehr als 5% des reseziertes Gewebes
T1c	Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert (z.B. wegen erhöhtem PSA)
T2	Tumor begrenzt auf die Prostata
T2a	Tumor befällt die Hälfte eines Lappens oder weniger
T2b	Tumor befällt mehr als die Hälfte eines Lappens
T2c	Tumor in beiden Lappen
T3	Tumor durchbricht die Prostatakapsel
T3a	Extrakapsuläre Ausbreitung* (einseitig oder beidseitig)
T3b	Tumor infiltriert Samenblasen
T4	Tumor ist fixiert oder infiltriert andere benachbarte Strukturen als Samenblasen, z.B. Blasen Hals, Sphinkter externus, Rektum, und/oder Levatormuskel und/oder ist an der Beckenwand fixiert

*Invasion in den Apex der Prostata oder in die Prostatakapsel (aber nicht darüber hinaus) wird als T2 (nicht T3) klassifiziert.

Die Einteilung des Prostatakarzinoms in Tumorstadien erfolgt nach der TNM-Klassifikation (Tab. 3 und 4) der UICC (International Union Against Cancer) für Primärtumor (T), Lymphabflussgebiet (N) und Fernmetastasen (M) in der aktuell gültigen Fassung von 2002 bzw. 2005 [Wittekind, 2005]. Diese Klassifikation hat ausschliesslich für Adenokarzinome Gültigkeit, die Übergangszellkarzinome der Prostata werden nach der Klassifikation urethraler Tumoren eingeteilt.

Definitionsgemäß ist die postoperative pathologische Klassifikation der Prostatakarzinome erst ab dem Stadium pT2 möglich.

Tab. 4: Stadieneinteilung des Nodal- und Metastasenstatus nach dem TNM-System der UICC, 2005 [Wittekind, 2005].

N – regionäre Lymphknoten*	
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
M – Fernmetastasen**	
Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	Nicht regionäre Lymphknoten
M1b	Knochen
M1c	Andere Lokalisation(en)

* Lymphknotenmetastasen nicht größer als 0,2 cm können mit pN1mi verschlüsselt werden.

** Ist mehr als eine Metastasenlokalisation nachweisbar, soll die fortgeschrittenste Kategorie verwendet werden.

1.2.4 Resektionsgrad

Nach operativer Therapie wird das Resektionspräparat histologisch zur Klassifikation des pathologischen Tumorstadiums, des Gradings, der Invasion in Lymph- bzw. Blutgefäße sowie des Resektionsstatus (Tab.5) beurteilt. Der histopathologischen Bewertung der Resektionsränder kommt hierbei prognostische Bedeutung zu.

Resektionsgrad	
Rx	Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden
R0	kein Residualtumor
R1	mikroskopischer Residualtumor
R2	makroskopischer Residualtumor

Tab. 5: Einteilung des Resektionsgrades innerhalb des TNM-Systems der UICC, 2005 [Wittekind, 2005].

Nach Definition der EAU (European Association of Urology) in der aktuellen Leitlinie von 2009 wird der Resektionsrand als positiv bewertet, wenn Tumorzellen an der Oberfläche des Schnittrandes nachweisbar sind und als negativ, wenn dies nicht der Fall ist [Epstein, 2005].

1.2.5 Risikofaktoren

Es können tumorspezifische, patientenbezogene und unabhängige Risikofaktoren unterschieden werden:

Das anatomische Korrelat tumorspezifischer Faktoren schließt Tumor, Nodal- und Metastasenstatus nach der TNM-Klassifikation [Sobin, 2002] ein und wird durch Histologie, PSA-Wert und Gleasonscore (Grading) ergänzt. Zusätzlich ist der Resektionsgrad nach radikaler Prostatektomie ein wesentlicher prognostischer Faktor [D'Amico, 2003].

An patientenbezogenen Faktoren spielen Alter, ethnische Herkunft [Wyatt, 2004], Allgemein- und Ernährungszustand, Komorbiditäten [Hall, 2005] und Medikation eine Rolle.

Auch der Wahl des Patienten für bzw. gegen verfügbare Therapiemodalitäten, der Qualität der medizinischen Versorgung sowie deren Verfügbarkeit kommen prognostische Wertigkeit zu [Robbins, 2000]. Schließlich konnte auch die strahlentherapeutische Gesamtdosis der EBRT von mindestens 70,0 Gy als hochsignifikanter, prognostischer Faktor ($p < 0,0001$, Hazard-Ratio: 0,968) für das PSA-rezidivfreie Überleben in der multivariaten Analyse identifiziert werden [Kuban, 2003].

Risikogruppe	PSA [ng/ml]	Gleason-Score	UICC-T-Stadium
niedrig	≤ 10	≤ 6	$\leq cT2a$
intermediär	≤ 20	7	cT2b
hoch	> 20	≥ 8	$\geq cT2c$

Tab. 6: Einteilung in drei Risikogruppen (Partin) modifiziert nach Thompson für das lokalisierte Prostatakarzinom [Thompson, 2007].

Die klinische Anwendbarkeit dieser Fülle von einzelnen Faktoren ist jedoch begrenzt, sodass sich mittlerweile Kombinationen einzelner Faktoren zur individuellen Prognoseabschätzung etabliert haben: Für das lokal begrenzte Prostatakarzinom hat sich die Kombination der tumorbezogenen Risikofaktoren nach Partin [Partin, 1997] aus PSA-Wert, Gleason-Score

und UICC-T-Stadium (Tab. 6) als einfache und praktikable Methode durchgesetzt [D'Amico, 2003].

Wesentlich differenzierter ist die Klassifikation der Prognosefaktoren analog der WHO-Konsensus-Konferenz von 1999, nach der insgesamt 22 Risikofaktoren in insgesamt 3 Kategorien unterteilt werden [Bostwick, 1999].

In Erweiterung der Kombination von Partin haben Nguyen et al mit vier Risikofaktoren (PSA-Wert, Gleason-Score, UICC-T-Stadium und prätherapeutische PSA-Anstiegsgeschwindigkeit) ein aussagekräftiges Instrument zur Vorhersage der prostatakarzinom-spezifischen Mortalität entwickelt. Die Autoren konnten zeigen, dass bei Patienten mit mindestens 3 der definierten Riskofaktoren das Prostatakarzinom die führende Todesursache darstellt (siehe Abb.3; Nguyen, 2009).

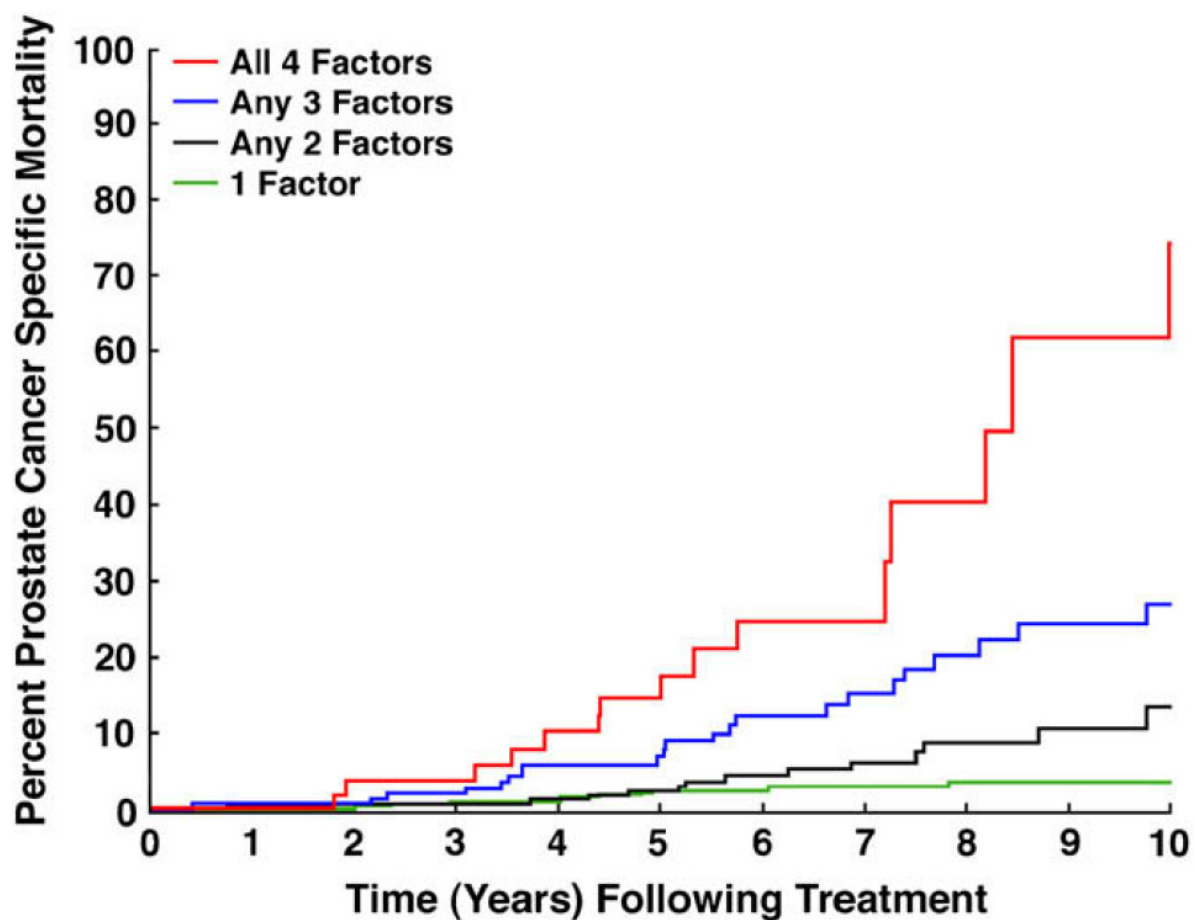


Abb.3: Einschätzung der Prostatakarzinom-spezifischen Mortalität im Bezug zur Zeit in Abhängigkeit von der Anzahl einzelner Risikofaktoren, $p < 0,0001$ [Nguyen, 2009]: alle 4 Risikofaktoren vorhanden (rote Kurve), 3 Risikofaktoren (blau), 2 Risikofaktoren (schwarz), 1 Risikofaktor (grün).

1.3 Aktuelle Behandlungsstrategien des lokal begrenzten Prostatakarzinoms

Grundsätzlich stehen zur Therapie des Prostatakarzinoms vier unterschiedliche Modalitäten zu Verfügung: neben der abwartenden Therapiehaltung („wait and see“) und dem Hormonentzug können kurative Primärtherapien wie die radikale chirurgische Resektion oder primäre (kombinierte) Strahlentherapie zum Einsatz kommen.

Aktuell existieren keine randomisierten Studien, die für das lokal begrenzte Tumorstadium im Vergleich zwischen radikalchirurgischen und strahlentherapeutischen Therapieverfahren einen Vorteil für eine der Therapiemodalitäten hätte nachweisen können.

1.3.1 Stadienadaptierte Therapie

Die Therapieempfehlungen der aktuellen Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Urologie (EAU) folgen zunächst dem diagnostizierten Tumorstadium. Voraussetzung hierfür ist die vorliegende, leitlinienkonforme Diagnostik. Das lokal begrenzte Tumorstadium ist wie folgt definiert: cT1-2c, cN0 cM0. Anhand der nach Thompson modifizierten Risikostratifizierung [Thompson, 2007] erfolgt die Zuordnung in eine der drei Risikogruppen: niedriges, intermediäres oder hohes Risiko. Vor Entscheidung für eines der o.g. Therapieverfahren sind die zusätzlichen individuellen Faktoren wie Alter bzw. Lebenserwartung, Komorbiditäten, Lebensqualität und persönliche Präferenzen sowie exogene Faktoren wie Patienteninformation, Verfügbarkeit und Qualität der Therapiemodalitäten zu berücksichtigen [Heidenreich, 2009].

Nach der aktuellen Leitlinie der EAU [Heidenreich, 2009] kann im Stadium cT1a mit niedrigem Risiko abwartend vorgegangen werden, bei hohem Risiko bzw. hoher Lebenserwartung (>10 Jahre) ist die radikale Resektion bzw. Strahlentherapie empfohlen.

Für cT1b-cT2b Tumore ist die abwartende Therapie nur bei guter bis mäßiger Differenzierung bzw. Gleason-Score bis 4 und limitierter Lebenserwartung unter 10 Jahren eine mögliche Therapieoption. Patienten mit niedrig bis intermediärem Risiko und höherer Lebenserwartung sollen einer radikalen Operation oder primären Radiotherapie zugeführt werden. Der ausschließliche Hormonentzug in diesem Stadium sollte nur bei klinischer Symptomatik und unter palliativer Zielsetzung erfolgen. Als Alternative zur perkutanen Strahlentherapie kann für Patienten mit cT1-cT2a und niedrigem Risiko auch eine transperineale interstitielle Brachytherapie zum Einsatz kommen. Für schlecht differenzierte Tumore kann die Strahlentherapie durch zusätzlichen Androgenentzug ergänzt werden.

Im lokal fortgeschrittenen Tumorstadium cT3-cT4 gilt „wait and see“ nur für gut bis moderat differenzierte Tumore bei gleichzeitig geringer Lebenserwartung als Therapiemöglichkeit. Für

ausgewählte Patienten mit kleinvolumigem high-risk-Karzinom (cT3a) kann die radikale Prostatektomie, für Patienten mit cT3b-cT4 oder N1 Karzinom die Resektion im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes in Frage kommen. Abgesehen von diesen Ausnahmen wird in diesem Tumorstadium die perkutane Strahlentherapie in Kombination mit antiandrogender Therapie empfohlen.

Nach radikaler Resektion wird für das pT3-pT4 pN0 cM0 Karzinom, die R1-Situation oder ausbleibenden PSA-Nadir unter 0,1 ng/ml einen Monat nach Resektion die umgehende perkutane Strahlentherapie [Poortmanns, 2007] empfohlen, alternativ kann dies zum Zeitpunkt des biochemischen PSA-Rezidives vor Anstieg über 0,5-1 ng/ml erfolgen [Cox 1999; Wilder, 2000].

1.3.2 Chirurgische Therapie

Die chirurgische Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms ist die radikale Prostatovesikulektomie (RP) mit dem Ziel einer onkologisch kompletten Tumorresektion (R0). Prinzipiell gibt es keine Altersgrenze für die RP, zunehmende, ggf. auch altersbedingte Komorbiditäten können jedoch wesentlich das Risiko des einzelnen Patienten erhöhen, an anderer Ursache anstelle des Prostatakarzinoms zu versterben. Im prospektiv randomisierten Vergleich mit konservativen Therapieverfahren ist die RP die einzige Therapie, die einen krebsspezifischen Überlebensvorteil bietet [Bill-Axelson, 2008]. Ein randomisierter Vergleich zwischen den einzelnen Resektionsverfahren (retropubische RP, laparoskopische RP, robotisch assistierte RP, perineale RP) steht aus. Als Standardverfahren wird die retropubische RP betrachtet.

Für das lokalisierte Prostatakarzinom mit intermediärem Risiko (cT2b-cT2c, Gleason-Score 7, PSA 10-20 ng/ml) und einer Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren gilt die RP Standardtherapieempfehlung (EAU,2009). Für Patienten mit hohem Risiko gibt es keinen Konsens für eine klare Therapieempfehlung.

1.3.3 Perkutane Strahlentherapie

Die Entwicklung der modernen perkutanen Strahlentherapie (EBRT) in Megavolttechnik beginnt in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts mit Entwicklung des Betatrons zur Tiefentherapie, gefolgt von der Ära der Telekobalt-Geräte und der Einführung der Linearbeschleuniger in den klinischen Betrieb in den 1970er Jahren.

Die dreidimensionale, konformale Strahlentherapie (3D-cRT) gilt heute als Goldstandard der EBRT des Prostatakarzinoms. Die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) stellt eine optimierte Sonderform der 3D-cRT mit verbesserter Dosisverteilung bei irregulär geformten Zielvolumina durch Fluenzmodulation dar, die in den letzten Jahren vermehrt bei der EBRT der Prostata angewandt wird. Die Therapieplanung für beide Therapieverfahren wird hierbei

dreidimensional auf der Basis einer Computertomographie als Minimalanforderung durchgeführt. Ziel ist es, hierdurch eine ausreichend hohe therapeutische Dosis im Zielvolumen zu applizieren und die dosislimitierenden Risikoorgane Harnblase und Rektum so effektiv als möglich zu schonen. Die 3D-cRT wird obligat an einem Linearbeschleuniger mit einer Photonenenergie von mindestens 10 MV (IMRT mit 6 MV), individuell kollimierten Feldern und geeigneter Technik zur regelmäßigen Lageverifikation durchgeführt. Hierbei sollten geeignete Verfahren zur „real-time“-Verifikation der Bestrahlungsfelder gegenüber „offline“-Kontrollen bevorzugt und eventuelle Abweichungen über 5 mm korrigiert werden.

Die EBRT wird üblicherweise normofraktioniert mit fünf Einzeldosen pro Woche und jeweils 1,8 bis 2,0 Gy Einzeldosis normiert auf den Referenzpunkt gemäß ICRU 50.

In Anhängigkeit von der Therapieindikation empfiehlt die Therapieleitlinie der EAU von 2009 eine Gesamtdosis zwischen 74,0 Gy (cT1-cT2c cN0 cM0, niedriges Risiko) und 78,0 - 80,0 Gy (cT2b, intermediäres Risiko). Für Patienten mit hohem Risiko sind keine Dosisempfehlungen definiert.

1.3.4 Interstitielle Brachytherapie

Die interstitielle Brachytherapie ist das erste strahlentherapeutische Verfahren, das zur Therapie des Prostatakarzinoms eingesetzt wurde und wird und kann auf ein Jahrhundert Entwicklungsgeschichte zurückblicken. Bereits 1911 berichtete Pasteau [Pasteau, 1911] über die Radiumtherapie der Prostata durch einen urethral eingeführten Katheder. In den 1960er Jahren wurde erstmalig kolloidales Gold (Au^{198}) als permanenter Strahler in die Prostata implantiert und in der Folgezeit zahlreiche Isotope und Applikationsformen entwickelt.

Heute werden im wesentlichen zwei Methoden der Brachytherapie bei der Prostata eingesetzt: die interstitielle Brachytherapie in Afterloading-Technik sowie die interstitielle Brachytherapie mit implantierten Permanentstrahlern.

Beide Therapieverfahren wurden im Hinblick auf den Strahlenschutz von Patient und Radiotherapeut optimiert. Die Brachytherapie in Afterloading-Technik wird heute fast ausschließlich in „High-Dose-Rate“ (HDR) mit $^{192}\text{Iridium}$ durchgeführt. $^{192}\text{Iridium}$ ist ein γ -Strahler mit einer Halbwertszeit von 73,83 Tagen und einer spezifischen Dosisleistungskonstante T (Air Kerma Rate) von $46,30 \text{ mGy m}^2/\text{h} \pm 5\%$. Hierbei werden perineal transcutan in die Prostata eingebrachte Hohlnadeln mit dem temporären Strahler beschickt. Mit Hilfe standardisierter Lochplatten, sog. Templates, können die Hohlnadeln gezielt platziert und ihre Lage in der Prostata dreidimensional rekonstruiert werden. Dies ermöglicht die dreidimensionale Dosisberechnung für Zielvolumen und Risikostrukturen mit einem speziellen Brachytherapie-Bestrahlungsplanungssystem. Im Anschluss hieran erfolgt die

kurzzeitige Applikation durch das ferngesteuerte Nachladesystem. In der Regel werden auf diese Weise 2 bis 4 Therapiefraktionen innerhalb eines Mindestabstandes von 24 Stunden mit einer Einzeldosis von jeweils 4-15 Gy verabreicht. Zusätzlich wird durch die Kombination mit fraktionierter EBRT die Gesamtdosis um weitere 39,6-50,4 Gy aufgesättigt. Sie stellt eine mögliche Therapieoption für cT1b-cT2a cN0 cM0 Tumore mit niedrigem Risikoprofil und einem Prostatavolumen unter 50 ml dar (EAU, 2009).

Die Brachytherapie mit permanent implantierten Strahlern wird derzeit am häufigsten mit ¹²⁵Iod durchgeführt. Mit einer Halbwertszeit von 60 Tagen und einer Dosisleistung von 0,077 Gy/h („Low-Dose-Rate“, LDR) ist es jedoch nicht für die Therapie rasch proliferierender Prostatakarzinome geeignet. Die Permanentimplantation erfolgt in der Form sog. Seeds, die in einer Therapiesitzung in die Prostata eingebracht werden. Hierbei ermöglichen spezielle Bestrahlungsplanungssysteme die gezielte Positionierung und Dosimetrie von Zielvolumen und Risikoorganen. Eine typische Komplikation dieser Therapieform ist die Wanderung der einzelnen Seeds nach Implantation. Aufgrund der geringen Dosisreichweite und Dosisleistung sollte dieses Verfahren auf kleine, sicher auf das Volumen der Prostata begrenzte Tumoren (\leq cT2a) mit niedrigem Risiko beschränkt werden [D'Amico, 1998].

1.3.5 Weitere lokale Therapieverfahren

Mit der Kryotherapie und dem hochintensiven fokussiertem Ultraschall (HIFU) stehen zwei zusätzliche, lokal-therapeutische, minimalinvasive Therapietechniken für die Therapie des Prostatakarzinoms zur Verfügung.

Die Kryotherapie nutzt Gefriertechniken, die durch Implantation von bis zu 15 sog. Kryonadeln in die Prostata dort zum Zelltod führen. Die Therapie findet ultraschallgeführt (transrektal) unter Thermomonitoring (Sphinkter externus, Harnblasenhals u.a.) statt mit dem Ziel, im Organzentrum und am neurovasculären Bündel eine Temperatur von -40°C zu erzeugen. Geeignete Patienten haben ein lokal begrenztes (\leq cT2a), kleines Karzinom bei einem Prostatavolumen von höchstens 40 ml und niedrigem Risikoprofil. Aussagekräftige Langzeituntersuchungen stehen noch aus und die biochemische Kontrollrate nach 5 Jahren ist für Patienten mit niedrigem Risiko der RP unterlegen.

Bei der HIFU-Therapie werden über den transrektal eingeführten Transducer gebündelte Ultraschallwellen fokussiert und so innerhalb der Zielregion in der Prostata Temperaturen oberhalb von 65°C erzeugt, was zu einer mechanischen und thermischen Zerstörung des Gewebes führt [Madersbacher, 2003]. Blana et al konnten in einem Kollektiv von 146 Patienten eine 5-Jahres-Kontrollrate von 66% berichten, hierbei hatten jedoch 125 der Patienten eine zusätzliche Salvagetherapie erhalten [Blana, 2004; Blana, 2008]. Derzeit ist der Stellenwert der HIFU-Therapie außerhalb von Studien für das Therapiemanagement des Prostatakarzinoms noch nicht definiert (EAU, 2009).

1.4 Therapiespezifische Besonderheiten der perkutanen Strahlentherapie beim Prostatakarzinom

Die Prostata ist als kleinvolumiges Organ in der Tiefe des kleinen Beckens lokalisiert in direkter Nachbarschaft zu den strahlensensiblen Risikoorganen Harnblase und Rektum. Aufgrund begrenzter erreichbarer Tiefendosis durch die historischen perkutanen Bestrahlungstechniken war das Prostatakarzinom strahlentherapeutisch ausschließlich brachytherapeutisch ansehbar. Mit Einzug der Telecobalt (^{60}Co) Therapie in Europa in den 1970er Jahren [von Rottkay, 1978; DeMuelenaere, 1976] und wenig später der Verbreitung der Linearbeschleuniger entwickelte sich die perkutane Strahlentherapie Schritt für Schritt zur tragenden Säule bei der Therapie des Prostatakarzinoms.

Einen vergleichbaren Meilenstein für EBRT des Prostatakarzinoms stellte die Entwicklung computergestützter, leistungsfähiger dreidimensionaler Bestrahlungsplanungssysteme im letzten Jahrzehnt des vergangenen Jahrtausends dar. Erst hierdurch wurde der Strahlentherapeut letztlich in die Lage versetzt, am Schichtbild dreidimensionale Zielvolumina und Risikoorgane individuell zu definieren. Der Fortschritt bestand hierbei zum einen im verbesserten Weichteilkontrast der Computertomographie und deren dreidimensionalen Rekonstruktionsmöglichkeiten zunächst in der Visualisierung von Ziel- und Risikostrukturen und der hieraus resultierenden berechenbaren Dosisverteilung. Dieser Schritt von 2D zu 3D ist leider wenig strukturiert untersucht: die meisten Autoren, die sich in diesem Zeitraum mit der 3D-Bestrahlungsplanung auseinandersetzten, betrachteten diese obligat als Verbesserung. Sale et al berichten 2005 von einem retrospektiven Vergleich zwischen 2D- und 3D-Bestrahlungsplanung an 22 Patienten mit Prostatakarzinom: Die 2D-Pläne wurden mit 3D-Plänen (jeweils 4-Feldertechnik, identisches Dosiskonzept) einschließlich der Dosis-Volumen-Histogramme (DVH) für GTV, CTV, PTV, Rektum und Harnblase verglichen und es zeigte sich für die 100%, 90% und 50% - Volumen jeweils höhere Dosen in PTV, GTV und Rektum bei den 3D Plänen ($p < 0,05$). Die Fläche unter dem Rektum-DVH war im 3D-Plan signifikant größer. Diese zum Teil unerwarteten Ergebnisse führten die Autoren auf die größeren Feldgrößen durch die 3D-Planung zurück.

In einem 2005 publizierten systematischen, evidenzbasierten Review kommen die Autoren der „American Society of Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO)“ [Morris, 2005] zusammenfassend zu dem Ergebnis, dass die 3D-cRT gegenüber der konventionellen EBRT der Prostata die Akuttoxizitäten reduziert, diese durch Dosisescalation nicht vermehrt werden, und Spättoxizitäten geringer ausfallen, insbesondere aber die Dosisreduktion am Rektum limitiert ist. Eine verbesserte lokale Tumorkontrolle, ein längeres krankheitsfreies-, PSA-freies-, oder Gesamt-Überleben konnte nicht eindeutig nachvollzogen werden, wobei die Autoren für die Kombination der 3D-cRT mit der Dosisescalation einen Vorteil annehmen,

der aufgrund zu kurzer Follow-up-Daten nicht als statistisch signifikant bewiesen werden konnte.

Die 3D-Technik eröffnete damit erst den Blick auf eine Fülle von komplexen Fragen, die beantwortet werden wollten, wie z.B.: welche Rolle spielen die Definition und Delineation der Zielvolumina und Risikoorgane, wie viele Einstrahlwinkel sind erforderlich, welche Rolle spielen Zeit und Organveränderungen hierbei, wie hoch kann die Gesamtdosis eskaliert werden, um das onkologische Therapieergebnis zu verbessern, und kann das Zielvolumen gar verkleinert werden?

Bereits sehr früh wurde der hohe Stellenwert der Definition der Zielvolumina und deren Delineation für die 3D-Bestrahlungsplanung erkannt. So wurden 1993 der sog. ICRU-Report Nummer 50 der „International Commission on Radiation Units & Measurements“ über die Beschreibung, Aufzeichnung und Berichterstattung für die Strahlentherapie mit Photonen verfasst, in dem unter Anderem auch die seither weltweit gebräuchlichen folgenden Zielvolumina definiert wurden:

ICRU 50 Volumes of Interest Definition - 1993		
“gross-tumor-volume“	GTV	Volumen umschließt palpablen/sichtbaren Tumor
“clinical-target-volume“	CTV	umschließt GTV und Risikoareale
“planning-target-volume“	PTV	beinhaltet GTV und CTV, Sicherheitsabstände zur Kompensation von Organ- und Patientenbewegung, Setup-Fehler

Tab. 7: Definition der Volumes of Interest nach der ICRU 50.

Hieraufhin entwickelten sich multiple Strategien zur Gestaltung dieser o.g. drei Volumina. Die im weiteren mehrfach in dieser Arbeit verwendete Zielvolumendefinition nach Bos et al [Bos, 2002] schließt in das GTV (siehe Tab. 7) die Prostata bzw. Prostata einschließlich der Samenblasen ein. Das hieraus mit einem Abstand von 5 mm dreidimensional generierte CTV (entsprechend PTV 2 nach Bos, siehe auch Tab. 7) schließt die Rektumvorderwand (RVW) nicht mit in das Volumen ein und entspricht dem Boostvolumen. Mit 10 mm dreidimensionalem Sicherheitssaum um das GTV unter Einschluß der RVW wird das eigentliche PTV geplant. Daraus resultiert ein dreidimensional komplexes Gebilde aufeinander aufbauender Zielvolumina, wie in Abb. 4 dargestellt.

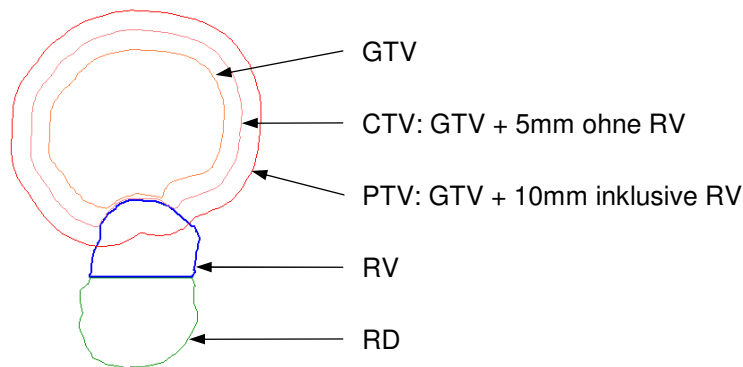


Abb. 4: Schematische Darstellung der Definition der Volumes of Interest GTV, CTV und PTV nach Bos et al im Bestrahlungsplanungssystem (BPS, Oncentra[®]MasterPlan, Nucletron B.V., Veenendaal/NL): Um das GTV wird mit 5 mm Abstand in alle Richtungen das CTV unter Aussparung des Rektumvolumens (RV: vorderes Rektumvolumen, RD: dorsales Rektumvolumen) gebildet. Das PTV entsteht mit 10 mm Sicherheitssaum um das GTV inklusive des Rektumvolumens.

Ein Ziel dieser Strategie war es, eine möglichst hohe Dosis innerhalb eines möglichst kleinen Zielvolumens zu applizieren und damit im Rahmen einer Dosisescalation mit sequentiell oder simultan integrierten Boost [Bos, 2002] eine optimierte Schonung der RVW zu erreichen. Die eindeutige Dosisabhängigkeit der lokalen Kontrollrate, des PSA-rezidivfreien Überlebens und des metastasenfreien Überlebens nach EBRT hatte mehrere Arbeitsgruppen gezeigt [Zelevsky, 1998; Kupelian, 2008]. Grundlage der RVW-Schonung bildet hierbei die konkave Aussparung der RVW aus dem PTV mit daraus resultierendem, steilen Dosisgradienten am statischen Model [Damen, 2001], was sich am ehesten mittels Rotations- oder Intensitätsmodulierten Bestrahlungstechniken erreichen lässt. Hierbei wird die RVW am optimalsten als Volumenstruktur berücksichtigt [Guckenberger, 2006].

Erschwerend kommt hier die anatomische Eigenheit von Prostata und der Vesiculae seminales hinzu, sich teils hufeisenförmig an die Kontur der RVW anzuschmiegen, weshalb prinzipiell eine ebensolche konkave Dosisverteilung für das Zielvolumen (CTV) wünschenswert wäre. Dieser Vorteil der statischen Dosiskonformalität an der Prostata kann sich jedoch im Rahmen dynamischer, organtypischer Veränderungen von Rektum und Harnblase während der fraktionierten Therapie in das Gegenteil umkehren: Zu knappe Sicherheitssäume, zu steile Dosisgradienten im Bereich der Konkavität können schnell zu regelmäßigen Unterdosierungen im Zielvolumen und Dosisüberhöhungen an den Risikoorganen führen. Hierdurch könnte das onkologische Behandlungsergebnis beeinträchtigt werden.

Gleichzeitig zur Entwicklung der 3D-konformen Bestrahlungstechnik hielten Verbesserungen bestehender Verifikationssysteme und –maßnahmen in die Behandlungsroutine Ein-

zug: Die zunächst ungenügenden Möglichkeiten der Lageverifikation konventioneller Portal-Imaging-Systeme ausschließlich anhand von knöchernen Strukturen des kleinen Beckens schränkten die Darstellung von Prostata, Rektumvolumen und Harnblase aufgrund des eingeschränkten Weichteilkontrastes schwer ein. Dies konnte erstmals durch die prätherapeutische Implantation radiologisch detektierbarer Marker in die Prostata [Vigneault, 1997] teilweise kompensiert werden. Hiermit war im Behandlungsalltag erstmals die Möglichkeit zur bildgeführten Strahlentherapie geschaffen [van den Heuvel, 2006].

Die Anwendung zusätzlicher Hilfsmittel zur Verbesserung der Lagepositionierung an der Prostata wie z.B. einen Rektumballon zur täglichen Lageverifikation erwies sich alleine nicht als ausreichend [El-Bassiouni, 2006].

Eine wirkliche Verbesserung konnte erst durch Verfügbarkeit der Computertomographie als Verifikationstechnik mit deutlich verbessertem Weichteilkontrast erreicht werden: Nach dem sog. „in-house-CT“ (CT im Gebäude der Bestrahlungseinheit, ermöglicht offline-Verifikation) oder „in-room-CT“ (CT im Bestrahlungsraum, ermöglicht offline- als auch eingeschränkte online-Verifikation) folgt schließlich aktuell die Verbreitung sog. „cone-beam-CT-Beschleuniger“ (CT an der Gantry des Linearbeschleunigers integriert, ermöglicht offline- als auch hochpräzise online-Verifikation) und Tomotherapie-Geräte (spiralförmig um die Patientenlängsachse rotierender Linearscan-Linearbeschleuniger mit integriertem CT, ermöglicht offline- als auch hochpräzise online-Verifikation). Als zukünftige Entwicklung darf die Verfügbarkeit solcher Systeme auch außerhalb der Maximalversorgung sowie die Reduktion des teils erheblichen Personal- und Zeitaufwands der online-Verifikation erwartet werden.

Aufgrund des so verbesserten Weichteilkontrastes der Computertomographie konnten erstmalig inter- [van Herk, 1995; Roeske, 1995; Rudat, 1996] und intrafraktionäre [Miralbell, 2003], therapierelevante Veränderungen an Prostata, Harnblase und Rektum beobachtet werden. Neben deren Erfassung stand zunehmend auch deren Kompensation im Vordergrund, sei es in Form zusätzlicher definierter Sicherheitssäume, online-Korrektur-Algorithmen oder adaptiver Bestrahlungsplanung.

1.4.1 Typische therapieassoziierte Toxizitäten

Die typischen therapieassoziierten Toxizitäten beschränken sich bei der EBRT der Prostata auf die in unmittelbarer Nähe gelegenen gastrointestinalen, urogenitalen und knöchernen Strukturen: Hierbei wurden Toxizitäten am Anorektum, aber auch dem übrigen Darmtrakt, der Harnblase, sowie an der Sphinkter- und Erektionsfunktion beschrieben. Zusätzlich sind orthopädische Toxizitäten an den Hüftgelenken und durch Zunahme von Mehrfeldertechniken auch hämatogene Toxizitäten durch Beeinträchtigung der Hämatopoese im Bereich des Beckens möglich. Schließlich wird durch die Zunahme mit niedriger Dosis belasteter

Normalgewebe im Rahmen der Anwendung hochkonformaler, dosisintensiver Techniken wie der IMRT vermehrt die Rolle der durch die EBRT induzierten Zweitmalignome im Bestrahlungsvolumen diskutiert.

Anorektale Akut- und Spättoxizitäten infolge der EBRT der Prostata nehmen einen hohen Stellenwert bei der Diskussion dieser Therapieform ein. Hierbei erscheint die Pathogenese der akuten und späten Strahlenreaktionen letztlich nicht vollständig geklärt [Denton, 2002]. Die akute Proktitis stellt dabei nicht eine obligate Vorläuferform der Spätproktitis dar, d.h. einer Spätreaktion muß weder eine klinisch apparente Akutsymptomatik vorausgegangen sein, noch muß eine akute Proktitis in eine chronische übergehen. Eindeutig erscheint hingegen eine klare Abhängigkeit von Dosis und behandeltem Volumen für strahleninduzierte Komplikationen an Analsphinkter mit Stuhlinkontinenz als auch die Proktitis mit rektalen Blutungen und Defäkationsschmerz [Fiorino 2002; Cozzarini, 2003; Mavroidis, 2005]: Die D50 für strahleninduzierte Sphinkterkomplikationen geben Mavroidis et al. mit 70,2 Gy an, für rektale Blutungen liegt diese bei 74,0 Gy. Selbst nach 3D-konformaler Applikation von Dosen bis maximal 66,0 Gy werden höhergradige gastrointestinale Spättoxizitäten (\geq Grad 2; EORTC-/RTOG-Kriterien) um 17% beobachtet [Goldner, 2006].

Darüber hinaus kann neben dem Rektum als dosislimitierenden Organ auch Colon sigmoideum und Dünndarm durch Überlappen mit dem PTV (60% Sigma, 19% Dünndarm) bei der EBRT der Prostata einschließlich der Samenblasen von Bedeutung sein [De Meerleer, 2004], was den Stellenwert der konformalen Therapie weiterhin betont.

Im Rahmen medikamentöser Therapieansätze zur Behandlung der akuten und chronischen rektalen Toxizitäten wurden im wesentlichen zwei Wege beschritten: Neben der Prophylaxe unter EBRT untersuchten mehrere Arbeiten die therapeutische Intervention beim Auftreten der anorektalen Spätnebenwirkungen: Hierbei wurden Substanzen wie z.B. Sucralfat [Kneebone, 2001; Sanguineti, 2003], Mesalazin [Kilic, 2000; Sanguineti, 2003], Misoprostol [Khan, 2000], Hydrocortison [Sanguineti, 2003], Smektit [Hombrink, 2000], Amifostin [Kouloulis, 2004], Balsalazide [Jahraus, 2005], Glutamin [Kozelsky, 2003], Pentosanpolysulfat [Pilepich, 2006], Pentoxiphyllin, Tocopherol oder Butyrat [Hille, 2005; Vernia, 2000] eingesetzt. Allen diesen Untersuchungen ist ein teils sehr heterogenes Patientengut mit unterschiedlichen Bestrahlungsindikationen im Bereich des kleinen Beckens, verschieden applizierte Gesamt- und Fraktionsdosen sowie uneinheitliche Bestrahlungstechniken gemein [Denton, 2002]. Zusätzlich bauen die Untersuchungen nicht systematisch aufeinander auf, da sie unter unterschiedlicher Zielsetzung durchgeführt worden waren, so daß bis heute keine der oben genannten Substanzen als Standardempfehlung für Prophylaxe oder Therapie angesehen werden kann [Denton, 2008].

Bei der schweren Spätproktitis dominieren proktochirurgische Arbeiten als sogenannte „ultima ratio-Therapie“ das Feld mit lokaler Formalinanwendung oder chirurgischen Maßnahmen [De Parades, 2005].

Neben chirurgischen Maßnahmen finden sich einzelne Berichte zur hyperbaren Sauerstofftherapie insbesondere bei der schweren Spätproktitis [Jones, 2006]: Arbeiten mit kleiner Fallzahl versprechen eine hohe Ansprechrate und anhaltende Symptomenkontrolle selbst auf bis dahin therapierefraktäre Fälle. Für Therapiezeitpunkt, -dauer und -intensität konnten aber bisher keine Standardempfehlungen definiert werden. Aufgrund des relativ hohen technischen Aufwandes, der ungenügenden Verfügbarkeit und letztlich wegen nicht unerheblicher Kosten steht dieses erfolgversprechende Therapieverfahren außerhalb von Einzelfällen nicht routinemäßig zur Verfügung.

Damit steht für den Strahlentherapeuten die möglichst effektive Vermeidung dieser unerwünschten Akut- und Spättoxizitäten bei der Bestrahlungsplanung, der Auswahl und Umsetzung der Bestrahlungstechnik sowie deren Überprüfung und ggf. Korrektur im Laufe der Behandlung im Vordergrund.

1.4.2 Dosis-Wirkungs-Effekt

Mit der Einführung der CT-geplanten 3D-RT in der 1980er Jahren folgten die ersten Dosisescalationsstudien mit Gesamtdosen über 67 Gy mit dem Ziel, das onkologische Ergebnis der perkutanen Strahlentherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom zu verbessern. Zelefsky et al konnten an einem Kollektiv von 743 Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom zeigen, dass sich mit 3D-konformal applizierten Gesamtdosen zwischen 75,6 und 81,0 Gy bei 90% der so behandelten Patienten ein PSA-Nadir $\leq 1,0$ ng erreichen lässt [Zelefsky, 1998]. Patienten mit einer Gesamtdosis von 70,2 Gy bzw. 64,8 Gy erreichten diesen Nadir im Vergleich nur zu 76% bzw. 56% ($p < 0,001$). Für Patienten mit intermediärer und schlechter Prognose (mindestens zwei der definierten Risikofaktoren) zeigte sich ein signifikant verlängertes 5-Jahres-PSA-rezidivfreies Überleben, wenn sie mit einer Gesamtdosis von mindestens 75,6 Gy behandelt worden waren. Hanks et al konnten mit im selben Jahr publizierten 5-Jahres-Daten [Hanks, 1998] aus einem Kollektiv von 232 Patienten diesen positiven Effekt der Dosisescalation von 63 auf 79 Gy auf das 5-Jahres-biochemisch-rezidivfreie Überleben nur für Patienten mit einem initialen PSA > 10 ng/ml nachweisen. Zusätzlich wurde jedoch auch eine signifikante Zunahme der schweren gastrointestinalen und genitourologischen Spättoxizitäten durch die Dosissteigerung beobachtet. In einer Subgruppe ließ sich diese durch Reduktion des bestrahlten Rektumvolumens mittels 3D-konformaler Technik auch für applizierte Gesamtdosen über 72 Gy unter das Niveau des übrigen Kollektives senken, so dass die Autoren hieraus schlossen,

dass mit Einsatz 3D-konformaler Bestrahlungstechniken die Dosisescalation auch über 72 Gy ohne vermehrte, höhergradige Spättoxizität durchführbar sei.

Die Dosisabhängigkeit der rektalen Spättoxizität \geq Grad 2 wurde von Skwarchuk, Zelefsky et al [Skwarchuk, 2000] zwei Jahre später in einer detaillierten retrospektiven Analyse des o.g. Patientenkollektives ($n = 743$) bestätigt: In der multivariaten Analyse konnten folgende fünf Faktoren identifiziert werden, die nach 3D-konformaler Strahlentherapie mit 75,6 Gy signifikant mit einem rektalem Blutabgang \geq Grad 2 korrelierten: ein anatomisch kleiner definiertes Rektumwandvolumen ($p < 0,01$), die höhere D_{\max} am Rektum ($p < 0,01$), der Einschluss der gesamten Rektumkontur innerhalb der 50%-Isodose ($p < 0,01$), das Patientenalter ($p = 0,02$) und ein bekannter Diabetes mellitus ($p = 0,04$).

In einer gepoolten retrospektiven Analyse mit 4839 Patienten [Kupelian, 2005], die an neun nordamerikanischen Zentren wegen eines lokalisierten Prostatakarzinoms (T1 und T2) alleinig perkutan bestrahlt worden waren, konnten Kupelian et al den dosisabhängigen Effekt der dosiseskalierten Strahlentherapie ≥ 72 Gy auf das PSA-rezidivfreie-Überleben in der multivariaten Analyse bestätigen.

Schliesslich konnten Kupelian et al noch in einer weiteren gepoolten Untersuchung aus zwei nordamerikanischen Zentren an insgesamt 2991 Patienten mit einem T1-T2 Prostatakarzinom zeigen, dass die biochemische Rezidivrate, unabhängig von der initialen Risikogruppe, nach EBRT mit ≥ 72 Gy bzw. radikale Prostatektomie signifikant geringer ist als nach EBRT mit einer Dosis < 72 Gy [Kupelian, 2004].

Damit hatten sich zusammenfassend neben der Dosisescalation auf über 72 Gy für die primäre EBRT des lokalisierten Prostatakarzinoms die 3D-konformale Strahlentherapie als Mindestanforderung bei deren Durchführung als Behandlungsverfahren etabliert. Für die Verringerung der in den o.g. Untersuchungen beobachteten, insbesondere anorektalen Spättoxizitäten waren Weiterentwicklungen der 3D-konformen Bestrahlungstechniken gefragt.

1.4.3 3D-konformale Techniken

Am Anfang der Entwicklung 3D-konformaler Bestrahlungstechniken zur perkutanen Strahlentherapie des Prostatakarzinoms standen Mehrfeldertechniken wie die aus der 2D-Ära bekannte 3-Felder- und 4-Felder-Box-Technik [Oh, 1999]. Hierbei dienten nicht mehr Simulationsaufnahmen der einzelnen Einstrahlrichtungen als Kalkulationsgrundlage, sondern der ins 3D-Bestrahlungsplanungssystem importierte CT-Dicom-Datensatz.

In zahlreichen Planungsstudien wurden in den 1990er Jahren Vor- und Nachteile der einzelnen Techniken untersucht. Hierbei stand insbesondere die Optimierung des therapeutischen Index, d.h. die Maximierung der Dosis im Zielvolumen bei gleichzeitiger

Minimierung der Dosis in den spät reagierenden Normalgeweben wie Rektum, Harnblase und Femurköpfe im Vordergrund.

Fiorino et al [Fiorino, 1997] verglichen 1997 fünf konformale 3D-Techniken in einer Planungsstudie an 12 Patienten mit 18 MV Photonenenergie: zwei 3-Feldertechniken (0° mit jeweils gleichgewichteten, unterschiedlichen seitlichen Keilfilterfeldern von 90/270° bzw. 105/255°; 30°/15°-Keile), eine 4-Felder-Boxtechnik (4 gleichgewichtete, gleichmässig verteilte Felder; 0°, 90°, 180°, 270°), sowie zwei 6-Felder-Techniken (6 gleichgewichtete Felder bzw. mit doppelt gewichteten seitlichen Feldern; 45°, 90°, 135°, 235°, 270°, 315°). Hierbei konnten die Autoren keine eindeutig an allen Risikoorganen überlegene Technik identifizieren. Die beste Rektumschonung im Bezug auf die untersuchte mediane Dosis ließ sich mit der 3-Felder-Technik, die beste Harnblasenschonung mit der modifizierten 6-Felder-Technik erreichen. Die Femurköpfe wurden durch die 3-Felder-Technik mit posterioren schrägen Keilfiltern und die gleichgewichtete 6-Feldertechnik am wenigsten belastet.

Eine deutsche Arbeitsgruppe [Koswig, 1999] kommt zwei Jahre später in einer Planungsstudie mit 17 Patienten zu einem anderen Ergebnis: Hier wurden vier 3D-Techniken für 20 MV Photonen, jeweils gleichgewichtete koplanare Felder ohne Keilfilter, miteinander verglichen: eine Rotationstechnik (190°-170°), eine gleichmässig verteilte 4-Felder-Technik (0°, 90°, 180°, 270°), eine 5-Felder-Technik (0°, 90°, 135°, 225°, 270°) und eine 6-Felder-Technik (60°, 90°, 120°, 240°, 270°, 300°). Hierbei zeigte die 6-Feldertechnik die jeweils geringste Belastung von Harnblase und Rektum, die gewählte Rotationstechnik die jeweils höchste. Dieser Unterschied wurde bei Patienten mit T1-/T2-Karzinomen besonders deutlich, bei denen die Samenbläschen Bestandteil des Zielvolumens waren. Am Rektum wurde bei Patienten mit frühen Tumorstadien (T1/T2) durch 6-Felder-Technik im Mittel eine Dosis von 26% der Gesamtdosis (19 Gy bei GD 72 Gy) innerhalb 66% des Organvolumens erreicht, das entspricht einer Unterscheidung der TD 5/5 für das gesamte Rektumvolumen [Emami, 1991] um 38%.

Die teils differierenden Ergebnisse im Vergleich der oben aufgeführten Techniken sind zum Teil auf unterschiedliche Definitionen von CTV und PTV, den Einschluss von Samenblasen und obturatorischen Lymphabfluss in das CTV und der definierten Sicherheitssäume zurückzuführen.

Der Einsatz nonkoplanarer Techniken wie z.B. der nonkoplanaren 3-Felder-Arc-Technik (3-FAT) verbesserte gegenüber den oben aufgeführten Arbeiten die Normalgewebsschonung insbesondere des Rektums nicht (60% des Rektumvolumens erhielten 52% der Gesamtdosis im Isozentrum), es konnten hiermit zum Teil aber vergleichbare Ergebnisse erzielt werden [Weil, 1998].

Im Vergleich zur 2D- war es der 3D-konformalen Technik damit gelungen, das behandelte Volumen bei der EBRT der Prostata und damit auch das bestrahlte Rektumvolumen

signifikant zu verkleinern [Vijayakumar, 1993; Wachter, 1997]. Diese erreichte Verkleinerung der Zielvolumen stellte jedoch höhere Anforderungen an die Patientenlagerung, Immobilisation, Planverifikation und Reproduzierbarkeit der volumenvariablen Risikoorgane Rektum und Harnblase [Perez, 1995]. Zusätzlich war der Effekt der Normalgewebsschonung insbesondere am Rektum limitiert: die Anpassung des Zielvolumens und des resultierenden Isodosenplans an die dorsal anatomisch konkav geformte Prostata mit der ebensolchen Rektumvorderwand gelang hiermit nicht.

Zusätzlich waren die o.g. Dosisescalationsstudien mit 3D-konformaler Technik der ersten und zweiten Generation mit einer signifikanten Erhöhung der zweitgradigen 5-Jahres-Rektumtoxizität einhergegangen [Zelevsky, 2005], so dass hier der Schluss nahelag, dass mit dieser Technik alleine keine weitere, adäquate Verringerung dieser klinisch relevanten Späteffekte zu erwarten war.

Die invers geplante 3D-konformale Strahlentherapie mit Intensitätsmodulation als fortgeschrittenste Form 3D-konformaler Technik konnte hier eine weitere Verbesserung erreichen: bereits 1996 hatten Ling et al [Ling, 1996] deren Machbarkeit bei der Dosisescalation bis 81 Gy mit sequentielltem Boost bis 9 Gy gezeigt. Hieraus resultierten vergleichbare Dosis-Volumen-Histogramme für die o.g. Risikoorgane und ein am Rektum konkaver Isodosenverlauf. Die sehr aufwendige Planverifikation gegenüber den vorwärts geplanten Mehrfeldertechniken mit Filmdosimetrie, Ionisationskammer und Patientendosimetrie mittels TLD limitierte die Methode zunächst auf die Boostserie.

Im direkten Vergleich zwischen 2D-, 3D- und intensitätsmodulierter Strahlentherapie (IMRT) bot die IMRT das größte Potential an erreichbarer Organkonformalität und damit auch an Risikoorganschonung bei der EBRT der Prostata [Oh, 1999].

2 Einfluss der Leafbreite auf die perkutane Strahlentherapie des Prostatakarzinoms

2.1 Hintergrund:

Ein wesentlicher Schritt bei der Entwicklung moderner perkutaner Bestrahlungstechniken zur Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms stellte die Verbesserung der 3D-konformen Techniken dar. Hiermit gelang es, das onkologische Therapieergebnis u.a. durch Eskalation der Behandlungsdosis wesentlich zu verbessern [Zelefski 1998, Hanks 1998, Kupelian 2005]. Damit rückte die Optimierung der Schonung der umgebenden Normalgewebsstrukturen ins Zentrum weiterer Untersuchungen zur Dosisescalation [Hanks 1997, Zelefski 2000]. Ein entscheidender Beitrag der 3D-Technik hierzu war die schrittweise geometrische Verkleinerung des bestrahlten Volumens, insbesondere im Bereich der dosislimitierenden Risikoorgane wie Rektum und Harnblase [Soffen, 1992]. Diese wurde durch die Abkehr von der Verwendung rechteckig konfigurierter Felder hin zu an die Organkonturen adaptierten Feldgrenzen mit Hilfe individuell angefertigter Blöcke und schließlich entsprechend angepasster Multi-Leaf-Kollimatoren (MLC) erreicht. Gegenüber den individuell angefertigten Blöcken zeigten MLCs im Behandlungsalltag deutliche Vorteile: Neben der Herstellung und Lagerung entfiel vor Allem das für das medizinisch technische Assistenzpersonal aufwändige Handling der schweren Blöcke durch Verwendung der MLCs und optimierte damit den täglichen Arbeitsablauf [Helyer, 1995].

In diesem Kapitel soll der Einfluss der Leafbreite auf die resultierende Risikoorganbelastung untersucht werden.

2.2 Material und Methode:

Zehn Patienten wurden zwischen 10/2004 und 3/2005 wegen eines Prostatakarzinoms primär perkutan strahlentherapiert. Bei allen Patienten wurde die Bestrahlung dreidimensional mit einer CT-Schichtdicke von 5 mm im Bereich des kleinen Beckens geplant. Im Bestrahlungsplanungssystem (BPS; Oncentra®MasterPlan, Nucletron B.V., Veenendaal/NL, Version 1.3) wurden als „Volumes of interest“ (VOI) das GTV, CTV und PTV definiert (Abb.4). Hierbei fanden die Vorgaben von Bos et al. [Bos, 2002] Anwendung (Abb.4): Das GTV schloß Prostata und Samenblasen ein. Das „Clinical-Target-Volume“ (CTV) wurde aus dem GTV durch dreidimensionale Zugabe von 5 mm unter Aussparung des Rektumvolumens generiert. Für das „Planning-Target-Volume“ (PTV) wurde das GTV dreidimensional um 10 mm unter Einbeziehung der Risikoorgane vergrößert.

Als Risikoorgane wurden Harnblase und Rektum definiert: hierbei wurde das gesamte Rektumvolumen im Bereich der Zielvolumina GTV, CTV und PTV in eine ventrale (RV) und

eine dorsale Hälfte (RD) unterteilt und die Harnblase als Gesamtvolumen eingezeichnet (BL).

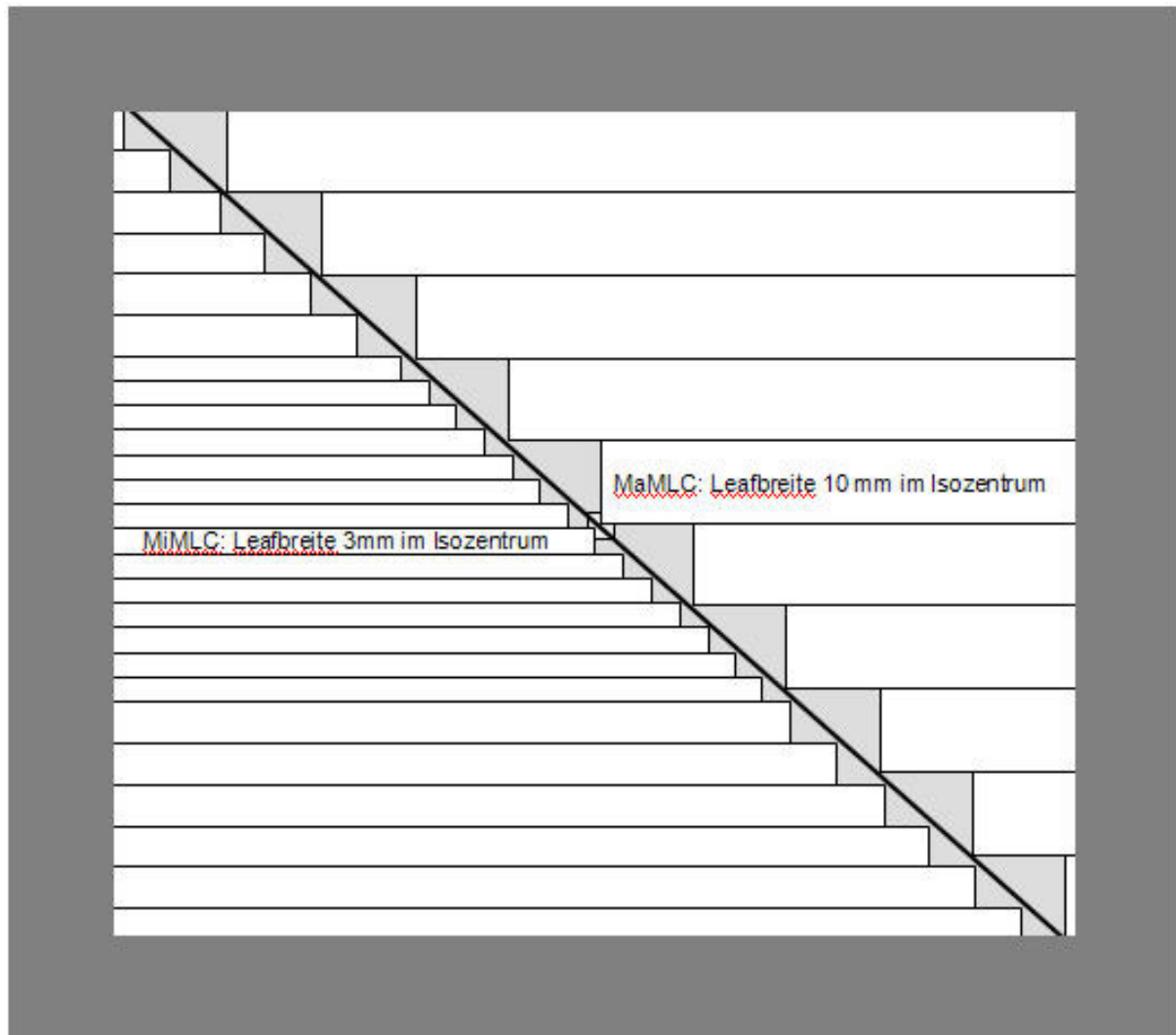


Abb.5: Schematische Gegenüberstellung des MiMLC und MaMLC bei einer Feldgröße von 10 x 10 cm, links MiMLC (BrainLAB M3) mit 3 mm Leafbreite im Isozentrum (14 MLC-Paare mit 3 mm), rechts Siemens MaMLC mit 10 mm Leafbreite: Adaptation an ein schräges Zielvolumen (Linie 45°) mit der Außenkante.

Nach abgeschlossener Zielvolumendefinition wurden die 3-D-Studien in ein zweites BPS (BrainLAB, Version 5.31; Brainscan) exportiert, um die Planung für micro- und macro-MLC umzusetzen: Dafür wurde ein Standard 3-Felderplan (Gantry 0°, 100°, 280°) erstellt: Unter Beibehaltung der Bestrahlungstechnik wurde die Feldkollimation jeweils für einen micro-MLC (Brain-LAB M3; Leafbreite im Isozentrum 3 mm; Abb.5) sowie einen macro-MLC (Siemens-MLC; Leafbreite im Isozentrum 10 mm; Abb.5) durchgeführt.

Die Leaf-Adaptation erfolgte mit der Außenkante automatisiert, wobei die Leafs bis an die Außenkontur des PTV herangefahren wurde (Position: „outline“; Abb.5 und 6). Die resultierenden Dosisvolumenhistogramme (DVH) für PTV, CTV, GTV sowie RV, RD und BL wurden für jedes der aufgeführten Volumina auf Mittel- [MW] und Medianwert [Med] ausgewertet (Abb. 7; Tab.8 und 9).

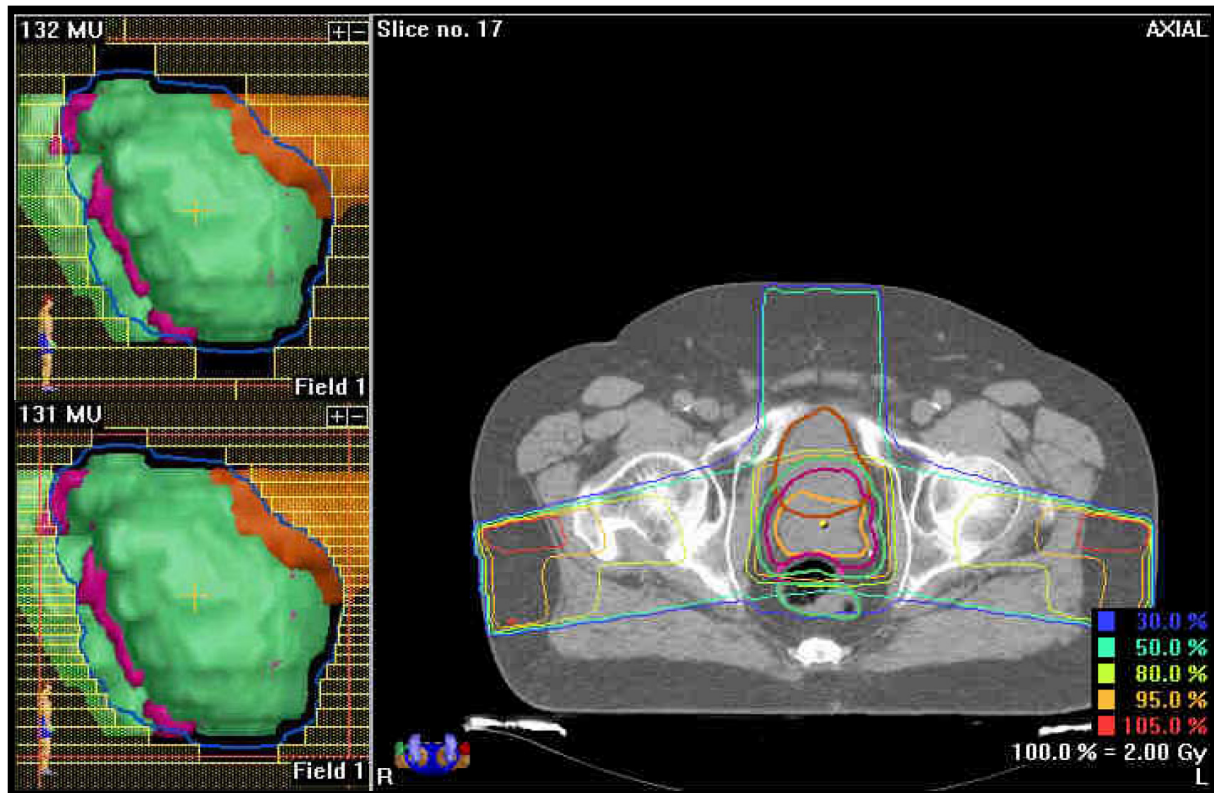


Abb.6: Gegenüberstellung des Beamseyeview für MaMLC (links oben) und MiMLC (links unten) eines Patienten bei Gantrywinkel 260° mit axialer Isodosenverteilung (rechts) in einer repräsentativen Schicht.

Zusätzlich wurden jeweils die Dosisminima (D_{\min}) und –maxima (D_{\max}), sowie repräsentative Volumendosen der Risikoorgane (Tab.9) ermittelt. An Volumendosen wurden 10%-Schritte zwischen 100% und 40% am Rektum (RV, RD) sowie 25%-Schritte zwischen 100% und 25% an der Harnblase berücksichtigt.

Alle Dosisangaben beziehen sich auf den Referenzpunkt gemäß ICRU 50. Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS für Windows, Version 12.0.

2.3 Ergebnisse:

2.3.1 Zielvolumina:

“Planning-target-volume“ PTV:

Das PTV betrug im Mittel 228 ml, D_{\min} lag im Median für MiMLC bei 86,5% vs. 89,0% für MaMLC, D_{\max} bei 108,0% (MiMLC) vs. 109,6% (MaMLC).

“Clinical-target-volume“ CTV:

Das CTV maß im Mittel 133 ml, D_{\min} war im Median 92,0% für MiMLC und 93,0% für MaMLC, das D_{\max} für MiMLC 107,0% gegenüber 109,5% für MaMLC.

“Gross-target-volume“ GTV:

Für das GTV fand sich ein Mittelwert von 74 ml. D_{\min} ergab für MiMLC 93,5% und 94,0% für MaMLC, D_{\max} für MiMLC bei 107,0% und 108,5% für MaMLC. Für alle erhaltenen Messwerte fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen MiMLC und MaMLC.

2.3.2 Risikoorgane:

Ventrales Rektumvolumen (RV):

RV war im Mittel 38 ml (Spannweite [SW] 41,1; Standardabweichung [SA] 11,7) groß, die mediane D_{\min} 21,5% für MiMLC (MW 24,4%; SA 0,25) und 34,5% für MaMLC (MW 35,1%; SA 0,34; $p < 0,05$). D_{\max} lag im Median bei 102,0% für MiMLC (MW 101,6%; SA 0,05) und 103,0% für MaMLC (MW 102,6%; SA 0,04; $p < 0,05$).

Dorsales Rektumvolumen (RD):

Das mittlere RD lag bei 42 ml (SW 47,5; SA 16,3), für die mediane D_{\min} des RD fanden sich signifikante Unterschiede mit 21,0% für MiMLC (MW 20,9%; SA 0,20) und 28,5% (MW 27,0%; SA 0,20) für MaMLC ($p < 0,05$). D_{\max} zeigte sich hier mit 97,0% (MiMLC: MW 97,4%; SA 0,10) vs. 98,5% (MaMLC: MW 99,0%; SA 0,07) ebenso niedriger für MiMLC ($p < 0,05$).

Harnblase (BL):

BL maß im Mittel 126 ml (SW 131,1; SA 40,2). D_{\min} lag hier bei 9,0% (MW 13,3%; SA 0,28) für MiMLC vs. 11,0% (MW 22,7%; SA 0,50) für MaMLC ($p < 0,05$), und D_{\max} bei 107,5% (MiMLC: MW 107,5%; SA 0,02) vs. 108,0% (MaMLC: MW 108,6%; SA 0,04) ($p < 0,05$).

Eine Übersicht über die einzelnen Volumina der VOI ist in Tab.8, die Messwerte für die einzelnen Dosisstufen in Tab.9 aufgeführt.

	Volumen			D _{min}				D _{max}			
				MaMLC		MiMLC		MaMLC		MiMLC	
	ml	SW	SA	MW [%]	SA	MW [%]	SA	MW [%]	SA	MW [%]	SA
PTV	228	110,6	33,9	87,8	0,10	84,5	0,16	109,5	0,04	108,2	0,03
CTV	133	72,7	23,6	92,2	0,08	89,0	0,18	109,3	0,04	107,7	0,03
GTV	74	42,4	15,8	93,6	0,89	91,2	0,14	108,4	0,02	107,2	0,02

Tab.8: Tabellarische Darstellung der Messweltergebnisse für D_{min} und D_{max} der Zielvolumina PTV (Angabe der Volumina als MW), GTV und CTV im Vergleich Macro- MicroMLC. Die Werte umfassen das Kollektiv aller Patienten ($n=10$).

Volumen	Dosis RV _{Vol} [%]			Dosis RD _{Vol} [%]			Volumen	Dosis BL _{Vol} [%]		
[%]	MaMLC	MiMLC	<i>p</i>	MaMLC	MiMLC	<i>p</i>	[%]	MaMLC	MiMLC	<i>p</i>
100	17,0	10,8	<i>0,041</i>	14,3	10,3	<i>0,026</i>	100	5,8	4,5	<i>0,035</i>
90	29,8	26,0	<i>0,005</i>	16,8	16,5	<i>0,075</i>				
80	38,8	34,8	<i>0,025</i>	18,0	17,5	<i>0,012</i>				
70	42,5	42,3	<i>0,009</i>	20,3	19,0	<i>0,010</i>	75	34,3	32,0	<i>0,013</i>
60	44,3	44,0	<i>0,004</i>	22,0	20,8	<i>0,024</i>				
50	46,5	46,3	<i>0,005</i>	24,5	22,3	<i>0,007</i>	50	46,8	43,5	<i>0,004</i>
40	47,8	47,3	<i>0,000</i>	28,0	24,3	<i>0,003</i>	25	51,3	51,0	<i>0,035</i>

Tab.9: Tabellarische Darstellung der gemessenen Dosisvolumenwerte für MaMLC und MiMLC in Prozent für ventrales (RV) und dorsales Rektumvolumen (RD) sowie Harnblase BL. Die angegebenen Werte sind Medianwerte über das gesamte Patientenkollektiv ($n=10$). Kursiv sind die jeweiligen berechneten *p*-Werte aufgeführt.

Die Volumendosis (D_{Vol}) im Bereich der ventralen- (RV), dorsalen Rektumhälfte (RD) und der Harnblase (BL) war in allen untersuchten Volumenschritten für MiMLC signifikant niedriger als für MaMLC (Tab.8). Der größte Unterschied fand sich hierbei am RV, insbesondere zwischen 100% und 80% des Volumens. Gleichsinnige Unterschiede, jedoch weniger ausgeprägt lagen an RD zwischen 100% und 80% sowie an BL zwischen 100% und 50%. Ein charakteristisches DVH ist als Beispiel in Abb. 7 aufgeführt.

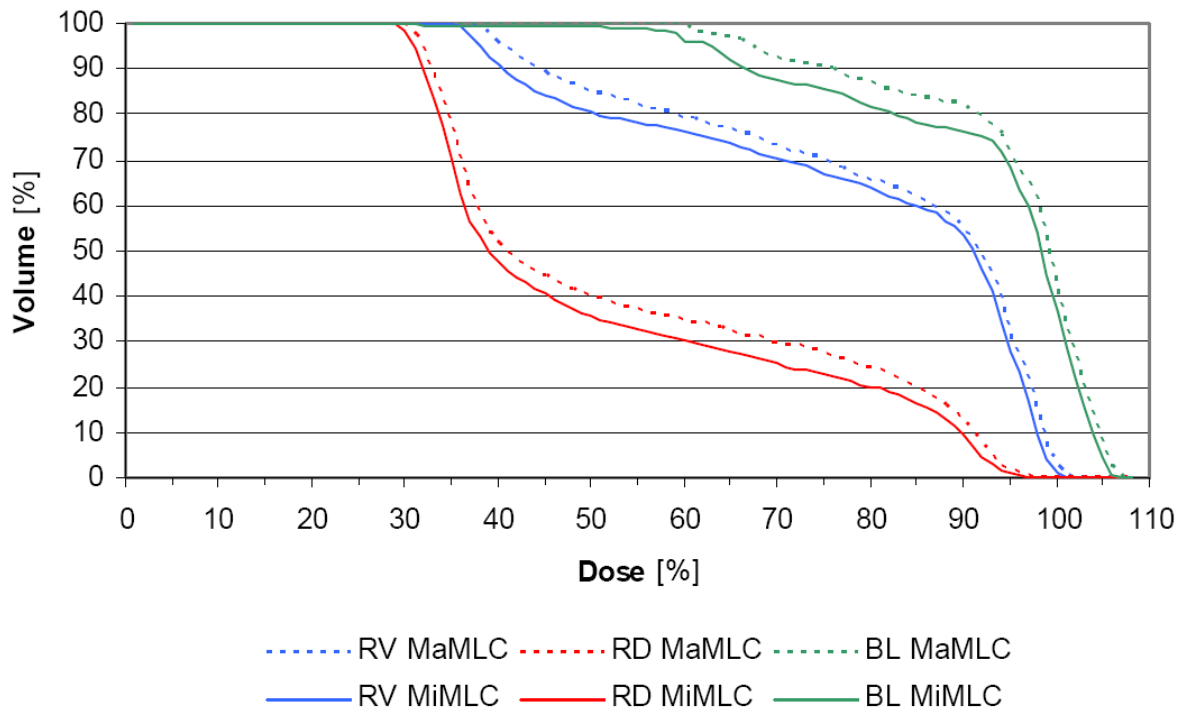


Abb.7: Dosis-Volumen-Histogramm eines charakteristischen Patienten im Vergleich MaMLC (gestrichelte Linie) zu MiMLC (durchgezogene Linie) für die definierten Risikoorgane Rektum (RV, RD) und Harnblase (BL).

2.4 Diskussion:

Bei der Optimierung des sog. therapeutischen Index der EBRT des lokal begrenzten Prostatakarzinoms steht die effektive Vermeidung der anorektalen und urogenitalen Spättoxizitäten im Vordergrund. Hierbei kommt vor Allem der technischen Optimierung der Strahlentherapie die tragende Rolle zu: Die Konformalität des Zielvolumens und deren Umsetzung stehen hierbei an erster Stelle.

Der MLC als Bestandteil der modernen EBRT ist ein zentraler Baustein konformaler Technik. Gerade aber im Hinblick auf eine exakt definierte Feldgrenze und den daraus resultierenden Halbschatten, insbesondere im Bereich kritischer Organe, stellten mehrere Autoren Vorteile des MLC (MaMLC mit 10 mm Leafbreite) gegenüber konventioneller Blocktechnik in Frage [Hanks, 1998]. Bedford et al. [Bedford, 2001] konnten zudem eine signifikante Größenzunahme des bestrahlten Rektumvolumens zeigen, wenn anstelle konformaler Blöcke ein MLC verwendet wurde. Dieser negative Effekt konnte sowohl im Niedrig- (50%-Isodose) als auch im Hochdosisbereich (90%-Isodose) nachgewiesen werden. Ursache dieses unerwünschten Effektes sind Dosischwankungen an den Feldrändern mit dem bekannten stufenförmigen MLC-Verlauf. Um den MLC-Verlauf zu glätten und hiermit den o.g. Effekt zu reduzieren, existieren Lösungsansätze wie z.B. die individuelle Anpassung der Kollimatorposition, die zu einem Ausgleich des stufenförmigen Feldrandes führt [Kölbl, 2005].

Hierbei bietet die Verwendung von MLCs einen klaren Zeitvorteil gegenüber dem Einsatz konventioneller Blocktechnik und macht somit die Mehrfeldertechnik rationell anwendbar [Helyer, 1995].

Insbesondere bei der stereotaktischen Bestrahlung intra- und extrakranieller Organe sind hochkonformale Präzisionstechniken Voraussetzung für die Therapiedurchführung und werden mit Erfolg angewandt. Hierzu werden in der Regel integrierte bzw. anbaubare Micro-MLC-Systeme, wie das in dieser Studie verwendete BrainLAB M3 – System, genutzt. Für die Alltagstauglichkeit eines Micro-MLC-Systems spielen Verfügbarkeit, zusätzlicher Planungsaufwand im BPS oder mittels zusätzlichem BPS eine wesentliche Rolle. Hierbei liegt ein wesentlicher Vorzug integrierter Systeme, welche in zunehmenden Maße verfügbar sind. Das o.g. System ist aufgrund seiner stereotaktischen Ausrichtung zur Therapie kleiner Volumina ausgerichtet und hat daher eine auf 10 x 10 cm begrenzte Feldgröße. Integrierte Systeme können hier möglicherweise größere Variabilität bieten und den Weg für weitere Optimierungsmöglichkeiten öffnen.

Das angewandte BrainLAB M3 – System verfügt im Isozentrum über 14 Micro-MLC-Paare mit 3 mm Leafbreite. Dadurch gelingt insbesondere bei kleinen Zielvolumina eine verbesserte Anpassung der Kollimation an die Organkonturen [Kubo HD, 1999]. Dieser Effekt ließ sich im Rahmen dieser Untersuchung vor allem für den kritischen Bereich des RV zeigen, das dem Target am nächsten gelegene Risikoorgan: Durch den Einsatz des MiMLC reduziert sich die applizierte Volumendosis am RV im Vergleich zum MaMLC signifikant, ebenso liegen die entsprechenden Volumendosen an den weiter definierten Risikoorganen RD und BL für MiMLC in allen Bereichen unter jenen für MaMLC. Der gemessene Effekt zeigte sich durch den gewünschten steilen Dosisgradienten im dorsalen Bereich des Zielvolumens erwartungsgemäß ausgeprägter für das „target-nahe“ RV als für das „target-ferne“ RD. Durch die Differenzierung in das ventrale und dorsale Rektumvolumen konnten Dosismaxima und Dosisgradient verdeutlicht und der daraus resultierende Unterschied bei der Verwendung von MiMLC und MaMLC frei von anderen Einflüssen gezeigt werden.

Verellen et al [Verellen, 2002] konnten in einem Vergleich verschiedener 3D- konformaler Techniken im Bezug auf ein konvex bzw. konkav geformtes Zielvolumen bei der EBRT des Prostatakarzinoms einen deutlichen Vorteil für den Einsatz von MiMLC gegenüber MaMLC bei der Schonung von Rektum und Harnblase zeigen. Dies erstaunt insofern, als der positive Effekt der MiMLC am Rektum sowohl für konvexe als auch konkave Zielvolumina über jenen von Tomotherapie- und Dynamic-Arc-Plänen hinausging.

Inwiefern der volumendosisparende Effekt durch den Einsatz von MiMLC an Rektum und Harnblase klinisch zum Tragen kommt, mag angesichts zunehmender Kenntnisse über

Lagevariabilität und Volumenänderung dieser beiden Organe im Verlauf einer fraktionierten Strahlentherapie [Ghilezan, 2005; Fiorino, 2005; Polat, 2008] kritisch hinterfragt werden.

Die zunehmende Anzahl von Publikationen über Lebensqualität und Spättoxizitäten nach Strahlentherapie der Prostata [Galalae, 2004; Mols, 2006; Ponholzer, 2006; Vordermark, 2006; Yioshimura, 2006] verdeutlicht deren Stellenwert in der Wahrnehmung von Patient und Therapeut gleichermaßen. Andererseits wird die technische Optimierung der perkutanen Strahlentherapie beim Prostatakarzinom derzeit fast völlig von Untersuchungen zur intensitätsmodulierten (IMRT) und bildgeführten Strahlentherapie (IGRT) dominiert: In zahlreichen Planungsstudien und retrospektiven Analysen konnte ein Vorteil der IMRT durch konformalere Dosisverteilung im Vergleich zur 3D-EBRT gezeigt werden [Guckenberger, 2007], teils auch mit daraus resultierender, effizienterer Vermeidung rektaler Spätnebenwirkungen [Sanguineti, 2003]. Dies ist aber mangels noch nicht vorliegender randomisierter Studien nicht endgültig belegt.

Letztlich ist die Rolle des planenden Strahlentherapeuten durch Delineation der Zielvolumina im Hinblick auf die resultierende Konformalität nicht zu unterschätzen [Guckenberger, 2006]. Tatsächlich aber werden derzeit noch die Mehrzahl der Patienten mit vorwärts geplanter, 3-D-konformaler Strahlentherapie behandelt. Umso wesentlicher erscheint die weitere Reduktion der Risikoorganbelastung durch ein alltagstaugliches, technisch wenig aufwendiges Verfahren wie oben gezeigt.

2.5 Zusammenfassung:

Ungeachtet noch offener Fragen zur Therapieoptimierung beim Prostatakarzinom konnte die vorliegende Untersuchung für alle untersuchten Dosislevel eine signifikante Reduktion der Risikoorganbelastung durch den Einsatz von MiMLC im Vergleich zu MaMLC zeigen. Dies gilt insbesondere für den kritischen Bereich des vorderen Rektumvolumens. Da die neue Generation von Linearbeschleunigern bereits solche integrierten MiMLC bietet, lässt sich die Bestrahlungstechnik des Prostatakarzinoms in dieser Hinsicht ohne zusätzlichen Aufwand optimieren. Inwieweit die beschriebenen, physikalisch technisch errechneten Dosis-einsparungen zwischen MiMLC und MaMLC biologisch zum tragen kommen, müssen prospektive Untersuchungen noch zeigen.

3 Inter- und intrafraktionäre Lagevariation von Rektum und Harnblase unter perkutaner 3-D-konformaler Strahlentherapie der Prostataloge

3.1 Hintergrund:

Die Lagevariation von Rektum und Harnblase stellen bei der 3D-konformalen, perkutanen Strahlentherapie der Prostata ein erhebliches Problem dar. Durch die enge anatomische Nachbarschaft dieser drei Organe im männlichen kleinen Becken betreffen Lagevariationen von Rektum und Harnblase stets auch die Prostata. Bei der üblichen Gesamtbehandlungszeit eines perkutan bestrahlten Prostatakarzinoms zwischen 6 und 7 Wochen mit z.B. 35-37 Einzelfraktionen sind so tägliche Veränderungen des Füllungszustandes von Rektum und Harnblase zu erwarten. Im Gegensatz zu diesen dynamischen Veränderungen im Behandlungsverlauf steht die bisher statische, dreidimensionale Bestrahlungsplanung mittels Computertomographie vor Behandlungsbeginn. Nach Import des Planungs-CT in das Bestrahlungsplanungssystem werden neben den üblichen Zielvolumina GTV, CTV und PTV insbesondere die Risikoorgane Rektum und Harnblase delineiert. Hierbei wird der Lagevariation von Rektum und Harnblase und damit konsekutiven Veränderungen am GTV – Prostata in der Regel in Form von definierten Sicherheitssäumen Rechnung getragen. Ziel ist es hierbei, diese ausreichend groß zu wählen, um in GTV, CTV und PTV ausreichend Dosis zu deponieren und gleichzeitig die Risikoorgane mit so wenig Dosis als möglich zu belasten [Bos, 2002; Guckenberger, 2007]. Erschwerend kommt noch die anatomische Eigenheit von Prostata und den Vesiculae seminales hinzu, sich teils hufeisenförmig an die Kontur der Rektumvorderwand anzuschmiegen, weshalb prinzipiell eine ebensolche konkave Dosisverteilung für das Zielvolumen wünschenswert wäre. Der Vorteil der Dosiskonformalität im statischen Modell mit einem CT-Datensatz kehrt sich im Rahmen dynamischer Veränderungen durch die fraktionierte Therapie in das Gegenteil um: Zu knappe Sicherheitssäume, zu steile Dosisgradienten im Bereich der Konkavität können schnell zu regelmäßigen Unterdosierungen im Zielvolumen und Dosisüberhöhungen an den Risikoorganen führen. Hierdurch könnte das onkologische Behandlungsergebnis verschlechtert werden.

Die bisher standardmäßig verfügbaren Portal Imaging-Systeme boten ohne weitere Maßnahmen nur ungenügende Möglichkeiten der Lageverifikation im Behandlungsverlauf: Durch die übliche MV-Bildwandlertechnik ist der Weichteilkontrast im kleinen Becken sehr eingeschränkt, die Lageverifikation erfolgte daher alleine anhand der knöchernen Strukturen oder mit zusätzlicher Verwendung detektierbarer, operativ implantierter Marker oder anderer Hilfsmittel (rektale Kontrastierung mit Klysma, Rektumballon, u.a.). Verbessern lässt sich die Qualität der Lageverifikation, wie bei der Stereotaxie und Präzisionsstrahlentherapie etabliert, mittels CT des Behandlungsvolumens vor der Bestrahlungsfraction. Hier waren bisher „in-

house“ und „in-room“ CT-Lösungen in wenigen Kliniken der Maximalversorgung sowie der erhebliche Personal- und Zeitbedarf der limitierende Faktor. Dies wird sich mit der zukünftigen Verfügbarkeit von sog. „Cone-Beam-CT-Beschleunigern“ und Tomotherapiegeräten ändern.

Letztlich kommt unter den o.g. Risikostrukturen mit dem Ziel der vorbeschriebenen, angestrebten Dosisescalation im Bereich der Zielvolumina dem Rektum ein dosislimitierender Charakter zu [Skwarchuk, 2000].

Ziel der nachfolgenden Untersuchung war es, unter möglichst optimalen Rahmenbedingungen die inter- und intrafraktionäre Lagevariationen von Prostata, Rektum und Harnblase unter fraktionierter perkutaner Strahlentherapie prospektiv zu erfassen.

3.2 Methode und Material:

Zwischen August 2005 und Mai 2007 wurden insgesamt 23 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Patienten hatten der Therapie im Rahmen der Studie vor Einschluß schriftlich zugestimmt. Das Studienprotokoll war zuvor von der lokalen Ethikkommission genehmigt worden.

3.2.1 Patientenkollektiv:

Auswertbar waren insgesamt 20 von 23 Patienten: Einer hatte seine schriftliche Teilnahmeerklärung im Therapieverlauf widerrufen, in zwei weiteren Fällen konnten die CT-Kontrollen nicht studienkonform durchgeführt werden. Alle Patienten litten unter einem histologisch nachgewiesenem, nicht metastasiertem Prostatakarzinom. 8 Patienten (40%) wurden im Rahmen der Studie primär behandelt, bei 3 (15%) wurde die Therapie aufgrund vorliegender Risikofaktoren postoperativ und bei 9 (45%) aufgrund eines PSA-Rezidivs nach vorangegangener radikaler Prostatovesikulektomie indiziert. Das mediane Patientenalter bei Therapiebeginn lag bei 67 Jahren (Min: 56; Max: 76). In der primären Therapiegruppe wurde eine mediane Gesamtdosis von 73,9 Gy (Min: 66,0 Gy; Max: 74,0 Gy) in einer medianen Gesamtbehandlungszeit von 52 Tagen, in der postoperativen Gruppe (postoperativ mit Risikofaktoren und PSA-Rezidiv zusammengefasst) eine mediane Gesamtdosis von 70,0 Gy (Min: 66,6 Gy; Max: 72,0 Gy) innerhalb von 50 Tagen appliziert.

3.2.2 Bestrahlungsplanung:

Alle Patienten wurden hierzu in einer Vakuummatratze (BlueBAG™, Medical Intelligence, Schwabmünchen) immobilisiert und ein Referenz-CT (Planungs-CT: SOMATOM® Sensation Open, Siemens Medical Solutions, Erlangen) des Beckens (Abb.8) mit einer Schichtdicke

von 5 mm im Isozentrum veranlasst. Nach Import des CT-Datensatzes in das Bestrahlungsplanungssystem (Oncentra® MasterPlan, Nucletron B.V., Veenendaal/NL, Version 1.4.3.1 bis 3.0) folgte die Delineation der Risikoorgane (Rektumvolumen nach Guckenberger [Guckenberger, 2006], Analkanal, Harnblasenvolumen, Femurköpfe bds.) sowie der Zielvolumen. Bei der Definition von GTV, CTV und PTV wurde die Definition von Bos et al [Bos, 2002] angewandt (Abb. 4). Alle Behandlungsvolumina der Studienpatienten wurden von einem einheitlichem Ärzteteam konfiguriert.



Abb.8: Individuelle Patientenimmobilisation in der Vakuummatraze (BlueBAG™, Medical Intelligence, Schwabmünchen) zum Referenz-CT: angefertigte Vakuummatraze (A), Vakuumpumpe (B), Planungs-CT (SOMATOM® Sensation Open, Siemens Medical Solutions, Erlangen; C), Transporthilfe (D) zur Verlagerung der immobilisierten Patienten vom Planungs-CT zum Linearbeschleuniger und umgekehrt.

3.2.3 Therapieverlauf:

Zur Lageverifikation erhielten alle Patienten in Bestrahlungslagerung wöchentliche CT-Kontrollen jeweils vor und nach Applikation der Bestrahlungsfraction (ohne zwischenzeitliche Umlagerung), insgesamt 6 Kontroll-CT-Paare. Bei zwei Patienten waren aus organisatorischen Gründen nur jeweils 5 Kontrollen durchgeführt worden. Alle 256 CT-

Studien wurden ins Bestrahlungsplanungssystem importiert und jeweils mit der Referenzuntersuchung unter einheitlicher Anwendung des „mutual information“-Algorithmus registriert. Anschließend wurden in diese CT-Studien sämtliche o.g. Risikoorgane eingezeichnet und Volumenänderungen an Rektum und Harnblase im Vergleich zur jeweiligen Referenzuntersuchung berechnet. Die angegebenen Rektumvolumina beziehen sich auf den unten definierten Messbereich zwischen den Punkten A und E.

3.2.4 Messung der interfraktionären Lagevariation:

Zur Erfassung der Veränderungen wurde im Bestrahlungsplanungssystem eine virtuelle, coronar angeordnete Messebene in den Referenz-CTs etabliert.

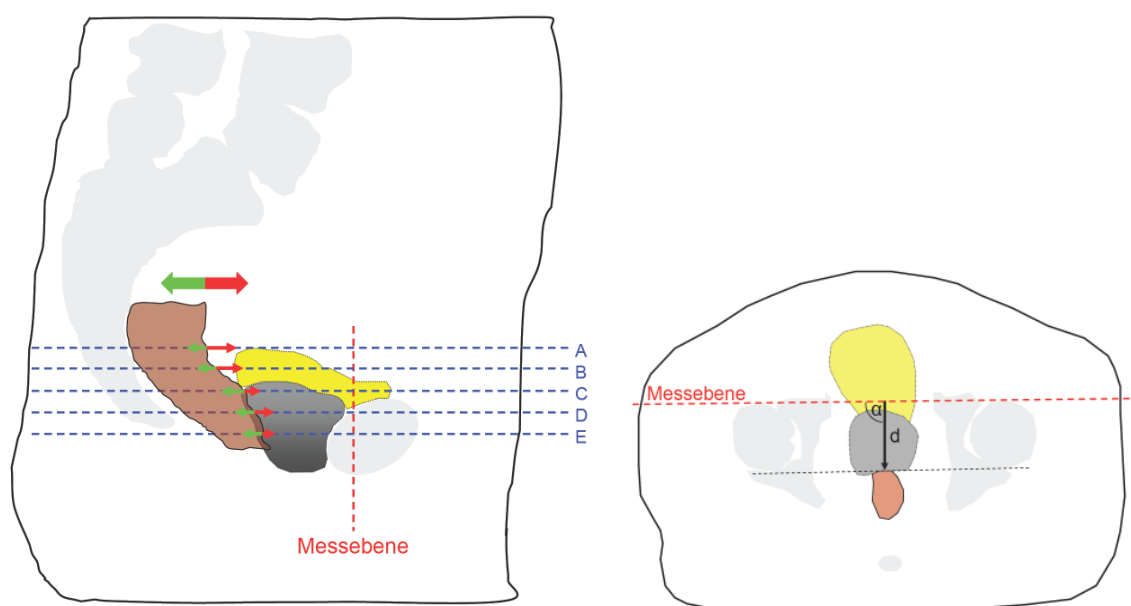


Abb.9: Schematische Anordnung der virtuellen Messebene (rot gestrichelt) auf Höhe des Hüftgelenks. Die Messebene markiert hierbei die Femurkopf-Vorderkante, der cranialste Messpunkt (A) das Acetabulum. Die Messpunkte A – E sind in jeweils 1,0 cm Abstand von cranial nach caudal angeordnet. Bestimmt wurde jeweils die Entfernung (d) zur Rektumvorderwand senkrecht zur Messebene ($\alpha=90^\circ$). Im Bezug zur Referenz-CT ergaben sich hieraus die Lagevariationen nach ventral (roter Pfeil) bzw. dorsal (grüner Pfeil).

Aus Gründen der Reproduzierbarkeit orientierte sich die Messebene als Tangente ventral an beiden Femurköpfen, nach cranial am Acetabulum. Vom Acetabulum nach caudal wurde in 5 Punkten (A-E) mit jeweils 1,0 cm Abstand die Distanz zur Rektumvorderwand bestimmt (Abb.9). In gleicher Weise wurde dies in den registrierten Verlaufs-CTs wiederholt. Aus der Differenz zwischen Referenz-CT und den jeweils folgenden 6 Kontrollen errechnete sich die Lagevariation der Rektumvorderwand im Verhältnis zur Ausgangsuntersuchung.

3.2.5 Messung der intrafraktionären Lagevariation:

Hierfür wurde die o.g. virtuelle Messebene in gleicher Weise angewandt. Als Bezugsgröße wurde jeweils das CT vor der Bestrahlungsfraction verwendet. Ausgewertet wurden die Volumenänderungen von Rektum und Harnblase sowie die Lagevariation der Rektumvorderwand in den Punkten A – E.

3.2.6 Auswertung der Messwerte:

Die Messwertdokumentation erfolgte patientenbezogen und in chronologischer Reihenfolge der angefertigten Untersuchungen. Die Auswertung erfolgte sowohl messpunkt- als auch patientenbezogen, gleichzeitig wurden die korrespondierenden Volumenänderungen an Harnblase und Rektum berücksichtigt. Für messpunkt- als auch patientenbezogene Untersuchung wurden die Lageveränderungen an der Rektumvorderwand in sechs Gruppen unterteilt: Lageveränderungen bis 3mm, größer als 3 mm / 5 mm / 10 mm / 15 mm / 20 mm. In den einzelnen Gruppen sind auch die Messwerte mit jeweils kleineren Abweichungen enthalten, daher addieren sich die jeweiligen Ergebnisse nicht zu 100%. Die statistische Datenauswertung erfolgte mit SPSS für Windows® (LEAD Technologies Inc., Version 15.0).

3.3 Ergebnisse:

3.3.1 Interfraktionäre Lagevariation:

Im Referenz-CT betrug das mittlere Harnblasenvolumen (Vol_{HB}) 203,1 ml (Min: 66 ml, Max: 810 ml, Standardabweichung: 158,80), das Rektumvolumen (Vol_{Rekt}) 42,0 ml (Min: 10 ml, Max: 80 ml, Standardabweichung: 19,87). Im Behandlungsverlauf variierte das absolute Vol_{HB} im Mittel um 122 ml (Min: 2 ml, Max: 729 ml, Standardabweichung: 138,85) in Bezug auf den Ausgangswert. In 36% der Untersuchungen fand sich eine Volumenabnahme, in 64% eine Volumenzunahme im Vergleich zum Referenz-CT. Im Behandlungsverlauf überwog von Woche 1 bis 5 zu jedem Untersuchungstermin stets die Volumenzunahme, im sechsten CT kehrte sich dieses Verhältnis um. Das Rektumvolumen variierte im Mittel um 15 ml (Minimum 0 ml, Maximum 67 ml) im Behandlungsverlauf. Die Häufigkeit der Volumenabnahmen im Verhältnis zu Volumenzunahmen unterschieden sich hierbei nicht (47% vs. 53%).

3.3.2 Messpunktbezogene interfraktionäre Lagevariation:

Die mediane LV der RVW im Bezug auf die virtuelle Messebene des Referenz-CTs betrug für Punkt A 8,9 mm nach ventral und 5,9 mm nach dorsal, für B 7,5 mm / 6,1 mm, für C 5,3 mm / 6,6 mm, für D 5,8 mm / 6,2 mm, sowie für E 3,6 mm / 5,6 mm. Die Median- als auch

Maximalwerte der LV nach ventral nahmen kontinuierlich von cranial (A) nach caudal (E) ab. In Punkt A variierten 18% der Messwerte um 3 mm oder weniger nach ventral, in Punkt B 19%, in Punkt C 31%, in Punkt D 29% und in E 38%. Mehr als 20 mm LV nach ventral fand sich für Punkt A in 15%, in B 6%, in C 4% in D 2% und in E 0% (Abb.10, Tab.10). Im Punkt A zeigten 46% aller Messwerte eine ventrale Abweichung größer 10 mm, im Punkt E nur noch 16%.

Die mediane LV nach dorsal unterschied sich nicht zwischen cranial und caudal (A: 5,9 mm, E: 5,6 mm).

Interfraktionäre LV _{RVW} nach ventral						
Messpunkt	≤ 3mm [%]	> 3mm [%]	> 5mm [%]	> 10mm [%]	> 15mm [%]	> 20mm [%]
A	18	82	75	46	30	15
B	19	81	68	34	19	6
C	31	69	53	29	11	4
D	29	71	50	25	17	2
E	38	62	41	16	3	0

Tab.10: Prozentualer Anteil der messpunktbezogenen (A – E) LV_{RVW} nach ventral. Grau hinterlegt sind die Abweichungen > 10 mm.

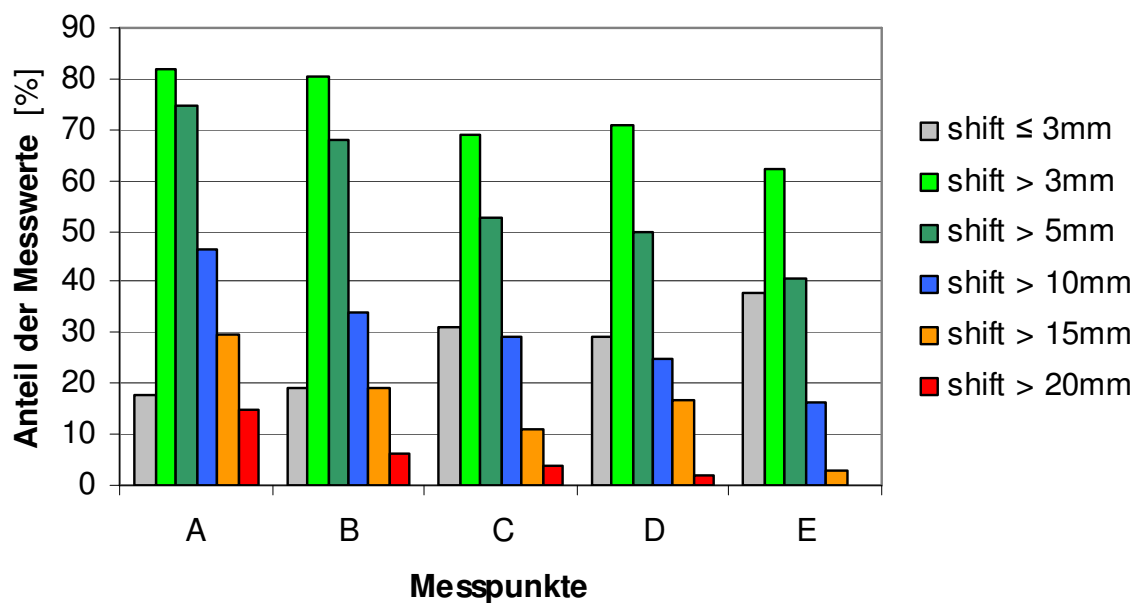


Abb.10: Darstellung der messpunktbezogenen (A – E) LV_{RVW} nach ventral. Der Anteil geringgradiger Abweichungen bis 3mm wird von cranial nach caudal größer (grau). Große Abweichungen finden sich cranial häufiger.

Der Anteil geringer Abweichungen nach dorsal bis maximal 3 mm betrug in A 23%, in B 34%, in C 23%, in D 17% und in E 30%. Große LV über 20 mm nach dorsal wurden caudal häufiger beobachtet: A: 17%, B: 13%, C 11%, D 13% und E 11%. So überschritten in A 37% der Werte eine LV größer als 10 mm, in E nur noch 17% (Abb.11, Tab.11).

Interfraktionäre LV _{RVW} nach dorsal						
Messpunkt	≤ 3mm [%]	> 3mm [%]	> 5mm [%]	> 10mm [%]	> 15mm [%]	> 20mm [%]
A	24	76	61	37	27	16
B	34	66	57	29	16	13
C	23	77	61	26	18	11
D	17	83	67	23	13	7
E	30	70	52	17	11	7

Tab.11: Messpunktbezogene (A – E) LV_{RVW} nach dorsal. Der Unterschied zwischen cranialen und caudalen Messpunkten fällt hier wesentlich geringer aus: Nur bei Abweichungen über 10mm lässt er sich nachweisen (grau hinterlegt).

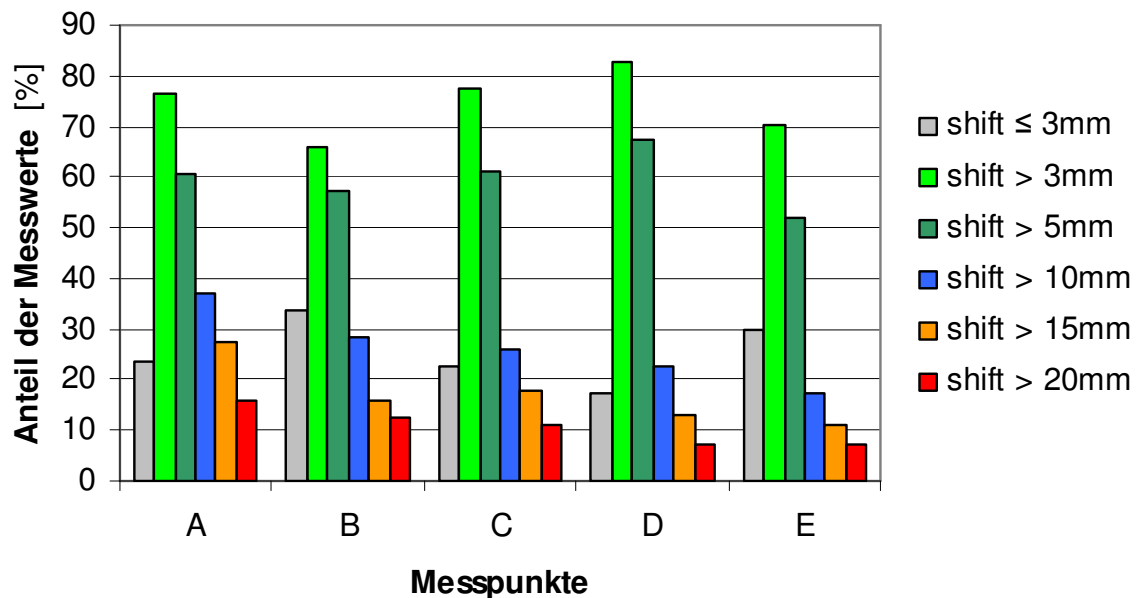


Abb.11: Darstellung der messpunktbezogenen (A – E) LV_{RVW} nach dorsal. Hier unterscheidet sich der Anteil geringgradiger Abweichungen bis 3mm von cranial nach caudal nicht (grau).

3.3.2.1 Patientenbezogene interfraktionäre Lagevariation:

Nur bei jeweils einem Patienten variierten alle Messwerte nicht mehr als 3 mm nach ventral bzw. dorsal. Bei 16 Patienten (80%) lag die erfasste LV nach ventral über 5 mm, bei 10 Patienten (50%) über 10 mm und bei 4 Patienten (20%) über 20 mm (Tab.12). Betrachtet

man den quantitativen Anteil der abweichenden Messwerte pro Patient, so fanden sich insgesamt bei 5 Patienten (25%) in mehr als 40% der Messwerte eine LV größer als 10 mm und bei 2 Patienten (10%) eine größere LV als 15 mm in mehr als 40% der Messwerte (Abb.12).

Tab.12 (unten): Prozentualer Anteil der patientenbezogenen (1-20) LV_{RVW} nach ventral. Bei Patient 2, 5 und 15 lag die LV_{RVW} nicht über 5 mm. Die Patienten 1, 6, 14 und 16 zeigten dagegen relevante Abweichungen über 20 mm (7-55% der Messwerte).

Interfraktionäre LV_{RVW} nach ventral						
Patient	$\leq 3\text{mm}$ [%]	$> 3\text{mm}$ [%]	$> 5\text{mm}$ [%]	$> 10\text{mm}$ [%]	$> 15\text{mm}$ [%]	$> 20\text{mm}$ [%]
1	45	55	55	55	55	55
2	67	33	0	0	0	0
3	15	85	70	30	10	0
4	40	60	50	20	10	0
5	0	100	0	0	0	0
6	6	94	89	50	33	17
7	43	57	50	0	0	0
8	20	80	70	30	10	0
9	29	71	41	0	0	0
10	0	100	97	83	37	0
11	38	63	31	0	0	0
12	29	71	43	0	0	0
13	37	63	32	5	0	0
14	3	97	79	59	28	7
15	100	0	0	0	0	0
16	5	95	95	70	55	30
17	40	60	40	0	0	0
18	0	0	0	0	0	0
19	33	67	33	0	0	0
20	59	41	24	6	0	0

Die LV nach dorsal war bei 18 Patienten (90%) größer als 5 mm, bei 14 Patienten (70%) größer als 10 mm und bei 6 Patienten (30%) über 20 mm (Tab.13). Bei insgesamt 3 Patienten (15%) konnten dorsale LV größer 10 mm in mehr als 40% aller Messwerte gefunden werden, bei 2 Patienten (10%) eine LV größer 15 mm in mehr als 40% der Messwerte (Abb.13).

Interfraktionäre LV _{RVW} nach dorsal						
Patient	≤ 3mm [%]	> 3mm [%]	> 5mm [%]	> 10mm [%]	> 15mm [%]	> 20mm [%]
1	47	53	32	0	0	0
2	19	81	33	0	0	0
3	20	80	50	20	20	0
4	40	60	60	20	0	0
5	3	97	97	90	86	69
6	42	58	50	0	0	0
7	25	75	56	25	13	6
8	25	75	55	0	0	0
9	23	77	62	15	15	8
10	0	0	0	0	0	0
11	43	57	43	14	7	0
12	23	77	64	45	41	23
13	55	45	45	18	0	0
14	100	0	0	0	0	0
15	37	63	48	11	4	0
16	30	70	30	10	10	0
17	10	90	80	25	0	0
18	0	100	97	53	23	17
19	18	82	64	14	0	0
20	54	46	31	23	15	8

Tab.13 (oben): Prozentualer Anteil der patientenbezogenen (1-20) LV_{RVW} nach ventral. Bei Patient 14 blieben alle Werte für die LV_{RVW} innerhalb des 3 mm Grenzbereichs. nicht über 5 mm. Die Patienten 5, 7, 9, 12, 18 und 20 zeigten dagegen relevante Abweichungen über 20 mm (6-69% der Messwerte).

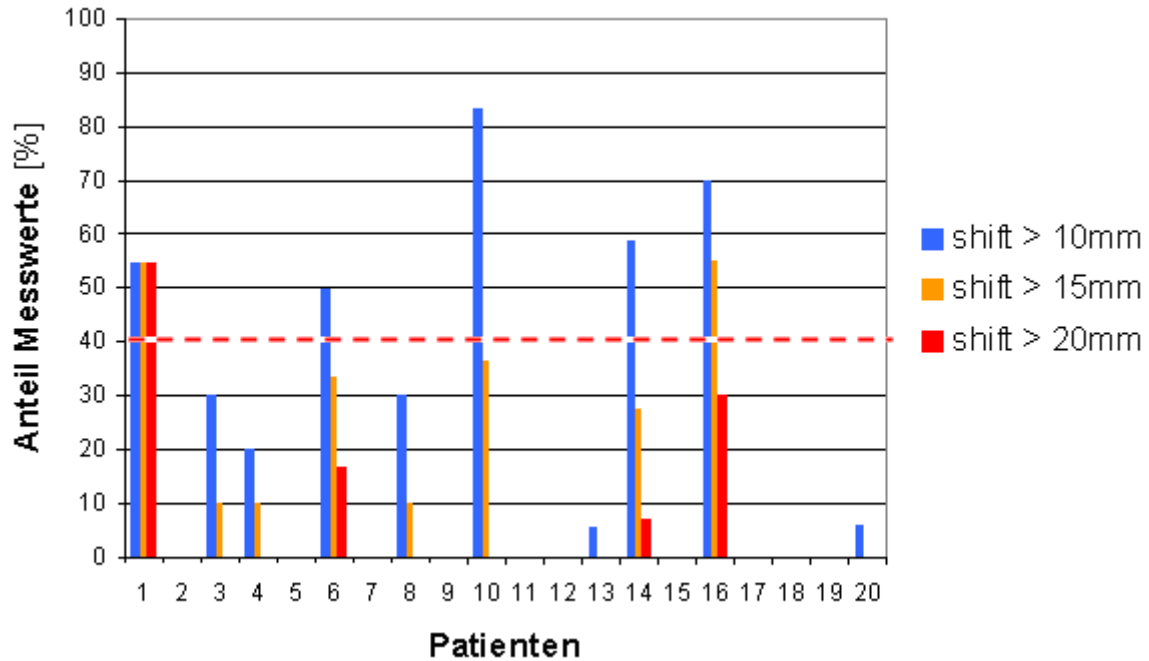


Abb.12: Selektive Darstellung der „Ausreisser“ mit LV_{RVW} nach ventral von > 10 mm: Diese wurden bei 10 Patienten beobachtet (blaue Balken). Bei insgesamt 5 Patienten weichen > 40% der Messwerte >10 mm ab (blaue Balken), bei 2 Patienten > 40% mehr als 15 mm (orange Balken) und bei Einem sogar > 40% der Messwerte über 20 mm.

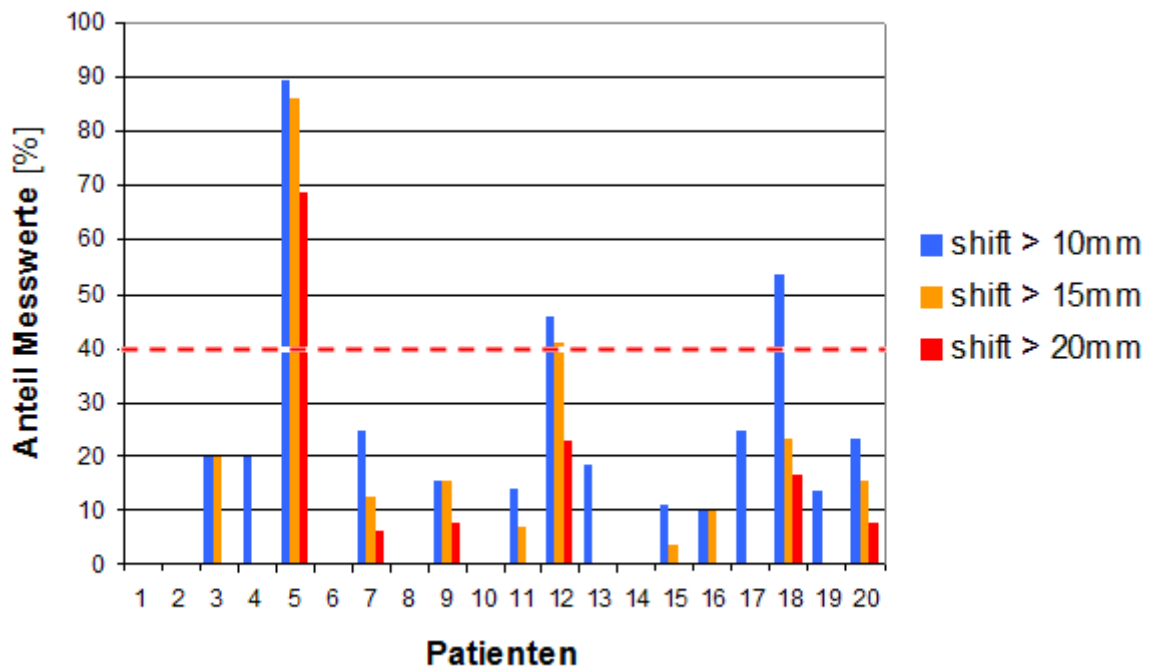


Abb.13: Selektive Darstellung der „Ausreisser“ mit LV_{RVW} nach dorsal von > 10 mm: Diese wurden bei 14 Patienten beobachtet (blaue Balken). Bei insgesamt 3 Patienten weichen > 40% der Messwerte >10 mm ab (blaue Balken), bei 2 Patienten > 40% mehr als 15 mm (orange Balken) und bei Einem sogar > 40% der Messwerte über 20 mm.

3.3.3 Intrafraktionäre Lagevariation:

Die Zeitdifferenz zwischen den einzelnen CT-Kontrollen vor und nach der Bestrahlungsfraction lag im Median bei 22 Minuten (Min: 10 Minuten, Max: 49 Minuten). In diesem Zeitraum konnte eine mediane, absolute Harnblasen - Volumenänderung von 32 ml (Min: 1,8 ml, Max: 217 ml) beobachtet werden (Tab.14). In Bezug zur Zeitdifferenz entspricht das einer medianen Volumenänderung an der Harnblase von 1,4 ml/min (Min: 0,1 ml/min, Max: 7,5 ml/min).

Die jeweiligen Volumenänderungen der Harnblase zeigten keinen Einfluss auf die Lagevariation der Rektumvorderwand, insbesondere nicht im Bereich der cranialen Messpunkte (A – C).

Tab.14: Intrafraktionäre Änderung des Harnblasenvolumens (ΔVol_{Hb}): Absolute Volumina und Spannweite (SW) in ml (Spalten 2-4) und Anteil der Behandlungsfractionen mit Veränderungen $> x$ ml (Spalten 5-7).

Referenz-CT			Intrafraktionäre Volumenänderung ΔVol_{Hb}			
	Median [ml]	SW [ml]	Median [ml]	$\Delta Vol_{Hb} > 50$ ml [%]	$\Delta Vol_{Hb} > 100$ ml [%]	$\Delta Vol_{Hb} > 200$ ml [%]
Vol_{Hb}	203	66-810	32	24	10	2

Am Rektum zeigte sich eine absolute intrafraktionäre Volumenänderung von 4 ml im Median (Min: 0 ml, Max: 46 ml). Bezogen auf die Zeit ergab sich eine absolute Volumenänderung von 0,2 ml im Median (Min: 0 ml/min, Max: 1,8 ml/min). In 48% der CTs nahm das Rektumvolumen im Behandlungszeitraum zu (Volumenzunahme Min: 0 ml, Median: 3 ml, Max: 46 ml), bei 52% konnte eine Volumenabnahme (Min: 0 ml, Median: 4 ml, Max: 28ml) beobachtet werden.

Die mittlere LV_{RVW} nach ventral betrug 4,2 mm (Med: 2,9 mm; Min: 0,1 mm; Max: 42,5 mm) und nach dorsal 3,8 mm (Med: 2,5 mm; Min: 0 mm; Max: 30,3 mm). Hierbei zeigten 49% der Messwerte eine LV_{RVW} nach ventral, 51% eine LV_{RVW} nach dorsal.

3.3.3.1 Messpunktbezogene intrafraktionäre Lagevariation :

Im Bezug auf die eingeführte virtuelle Messebene des jeweiligen Referenz-CTs ergab sich eine mediane LV_{RVW} nach ventral von 2,95 mm und dorsal 2,7 mm in Punkt A, für B 4,1 mm / 2,4 mm, für C 2,7 mm / 2,6 mm, für D 2,95 mm / 2,2 mm und für E 2,6 mm / 2,3 mm (Tab.15). Hierbei konnte für die LV_{RVW} zwischen den einzelnen Messpunkten kein wesentlicher Unterschied nachgewiesen werden.

Nur für die intrafraktionäre LV_{RVW} nach ventral fehlten große LV über 15 mm in den caudal gelegenen Messpunkten D und E (Abb.14). Umgekehrt fanden sich der jeweils größte Anteil mit einer LV_{RVW} von höchstens 3 mm nach ventral und dorsal im caudalen Punkt E (ventral: 59% der Messwerte, dorsal: 69%; Abb.15). Die detaillierten Messwerte der LV_{RVW} nach ventral und dorsal sind in Tabelle 15 und 16 aufgeführt.

Intrafraktionäre LV_{RVW} nach ventral						
Messpunkt	$\leq 3\text{mm}$ [%]	$> 3\text{mm}$ [%]	$> 5\text{mm}$ [%]	$> 10\text{mm}$ [%]	$> 15\text{mm}$ [%]	$> 20\text{mm}$ [%]
A	52	48	34	9	8	3
B	44	56	38	12	4	2
C	52	48	32	7	2	0
D	52	48	23	2	0	0
E	59	41	15	2	0	0

Tab.15 (oben): Prozentualer Anteil der messpunktbezogenen (A – E) LV_{RVW} nach ventral. Der Unterschied zwischen cranialen und caudalen Messpunkten fällt hier geringer aus: Nur bei Abweichungen über 15 mm lässt er sich nachweisen. Die LV_{RVW} über 10 mm sind grau hinterlegt.

Intrafraktionäre LV_{RVW} nach dorsal						
Messpunkt	$\leq 3\text{mm}$ [%]	$> 3\text{mm}$ [%]	$> 5\text{mm}$ [%]	$> 10\text{mm}$ [%]	$> 15\text{mm}$ [%]	$> 20\text{mm}$ [%]
A	54	46	28	13	7	2
B	56	44	26	11	2	0
C	57	43	29	7	5	3
D	56	44	29	5	2	0
E	69	31	10	3	2	2

Tab.16 (oben): Prozentualer Anteil der messpunktbezogenen (A – E) LV_{RVW} nach dorsal. Der Unterschied zwischen cranialen und caudalen Messpunkten ist hier am wenigsten ausgeprägt. Die LV_{RVW} über 10 mm sind grau hinterlegt.

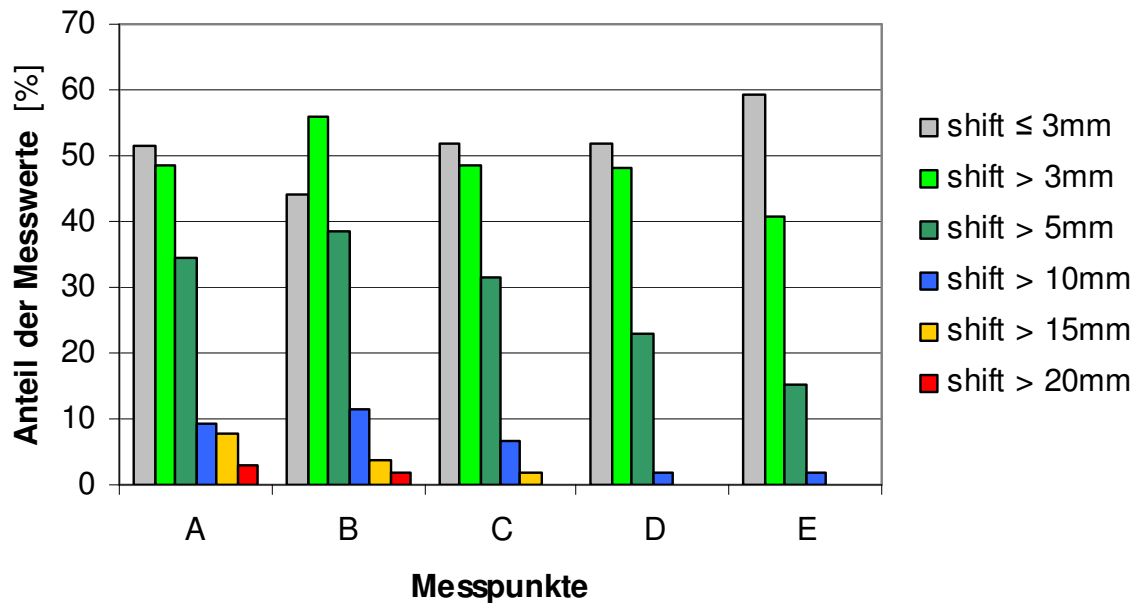


Abb.14 (oben): Darstellung der messpunktbezogenen (A – E) LV_{RVW} nach ventral: Große Abweichungen über 15 mm (orange und rote Balken) fehlen caudal bei D und E.

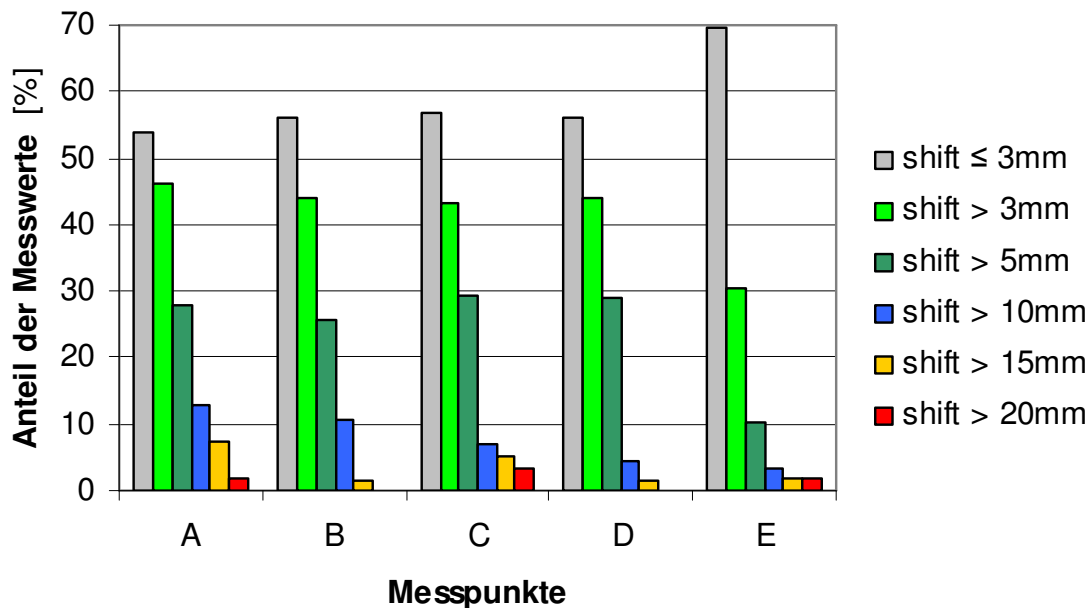


Abb.15: Darstellung der messpunktbezogenen (A – E) LV_{RVW} nach dorsal: Die geringsten Abweichungen bis 3 mm (graue Balken) liegen caudal bei Punkt E (69%).

3.3.3.2 Patientenbezogene intrafraktionäre Lagevariation:

An der Harnblase wiesen 50% aller Patienten eine maximale absolute Volumenänderung > 50 ml, 35% > 100 ml und 10% > 200 ml auf. Hierbei zeigten 75% der Patienten eine Volumenänderung > 50 ml in höchstens 2 Fraktionen, 15% der Patienten in mehr als 3 Fraktionen.

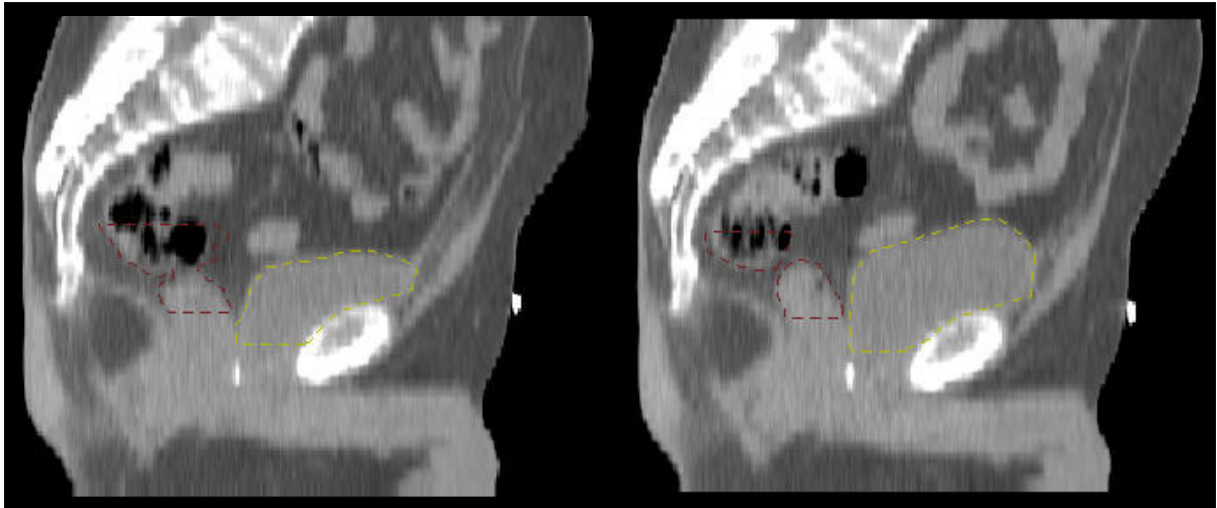


Abb.16: Beispiel der maximalen Harnblasenvolumenänderung (Patient 6) innerhalb einer Bestrahlungsfraction: Links die sagitale CT-Rekonstruktion vor, rechts nach der Behandlung ($\Delta Vol_{Hb} = 216 \text{ ml}$, $\Delta t = 43 \text{ Minuten}$). Braun gestrichelt ist das untersuchte Rektumvolumen, gelb gestrichelt das Harnblasenvolumen markiert.

Volumenänderungen über 100 ml in mehr als 3 Fraktionen fanden sich immerhin bei noch 5% der Patienten. Ein exemplarisches Beispiel für die maximale Volumenänderung der Harnblase ist in Abb.16 dargestellt.

Am Rektum ließ sich bei 45% der Patienten eine absolute Volumenveränderung über 10 ml, bei 25% von über 20 ml, bei jeweils 5% von über 30 bzw. 40 ml beobachten. Bei 4 Patienten (20%) nahm das Rektumvolumen innerhalb aller 6 CT-Untersuchungspaare ab, bei weiteren 4 Patienten nahm das Volumen in 5 von 6 (83%) CT-Paaren zu. Ein repräsentatives Beispiel für maximale Zunahme des Rektumvolumens ist in Abb. 17 dargestellt.

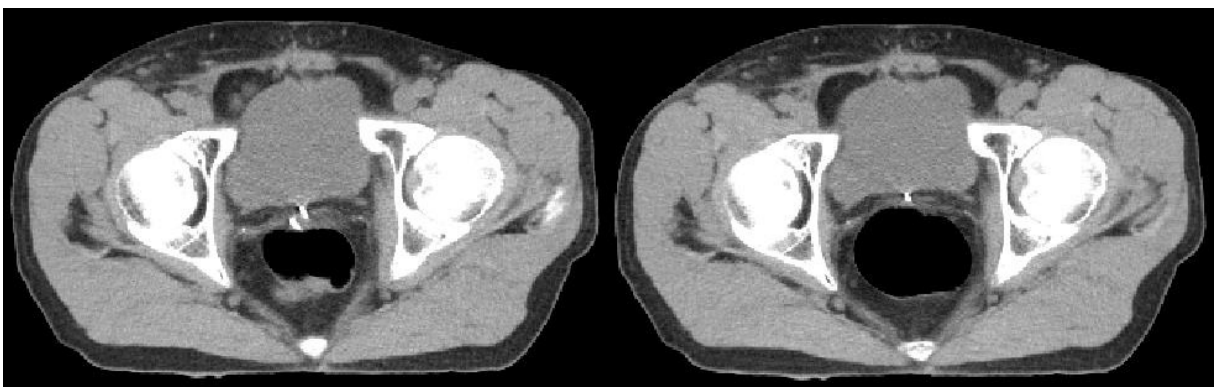


Abb.17: Beispiel für die maximalen Zunahme des Rektumvolumens (Patient 4) innerhalb einer Bestrahlungsfraction: Links das axiale CT-Bild vor, rechts nach der Therapie ($\Delta Vol_{Rektum} = 46 \text{ ml}$, $\Delta t = 26 \text{ Minuten}$).

Bei einem Patienten (Pat. 9) lagen alle Messwerte der LV_{RVW} nach ventral innerhalb des 3 mm – Grenzwertes und bei 14 Patienten (70%) blieben mindestens 50% aller Messwerte

innerhalb dieses Bereichs. Bei 17 Patienten (85%) konnten Abweichungen der LV_{RVW} nach ventral über 5 mm, bei 6 Patienten (30%) über 10 mm, bei 5 Patienten (25%) über 15 mm und bei 3 Patienten (15%) sogar über 20 mm gemessen werden (siehe Abb.18).

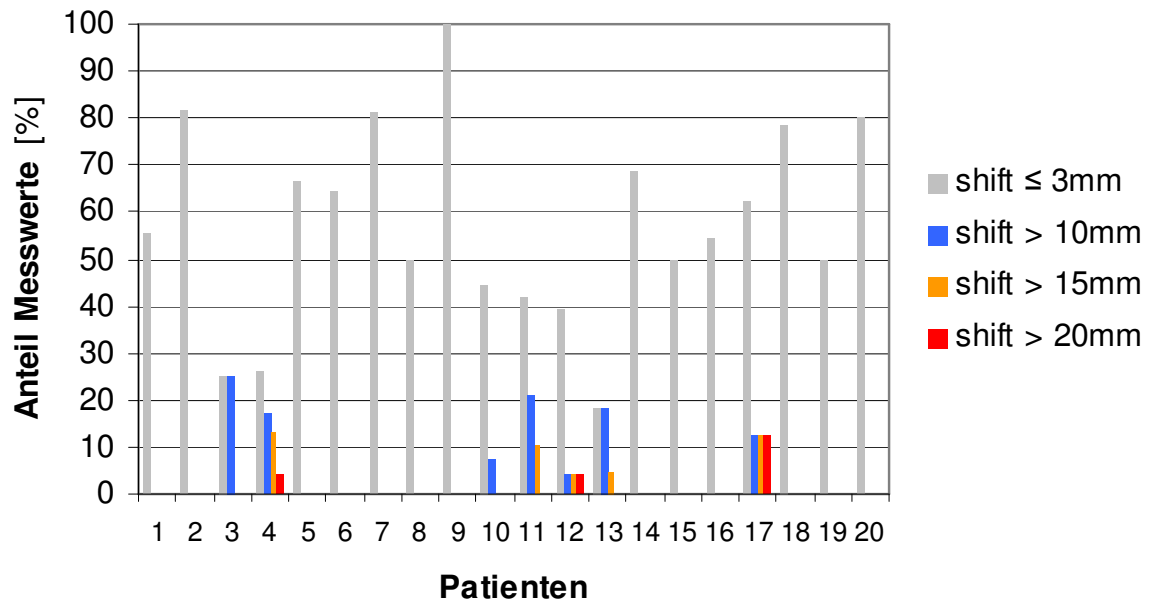


Abb.18 (oben): Darstellung der patientenbezogenen LV_{RVW} nach ventral: Gegenüberstellung der Anteile kleiner Abweichungen bis 3 mm (graue Balken) und der sog. „Ausreisser“ mit Abweichungen über 10 mm (blaue, orange und rote Balken).

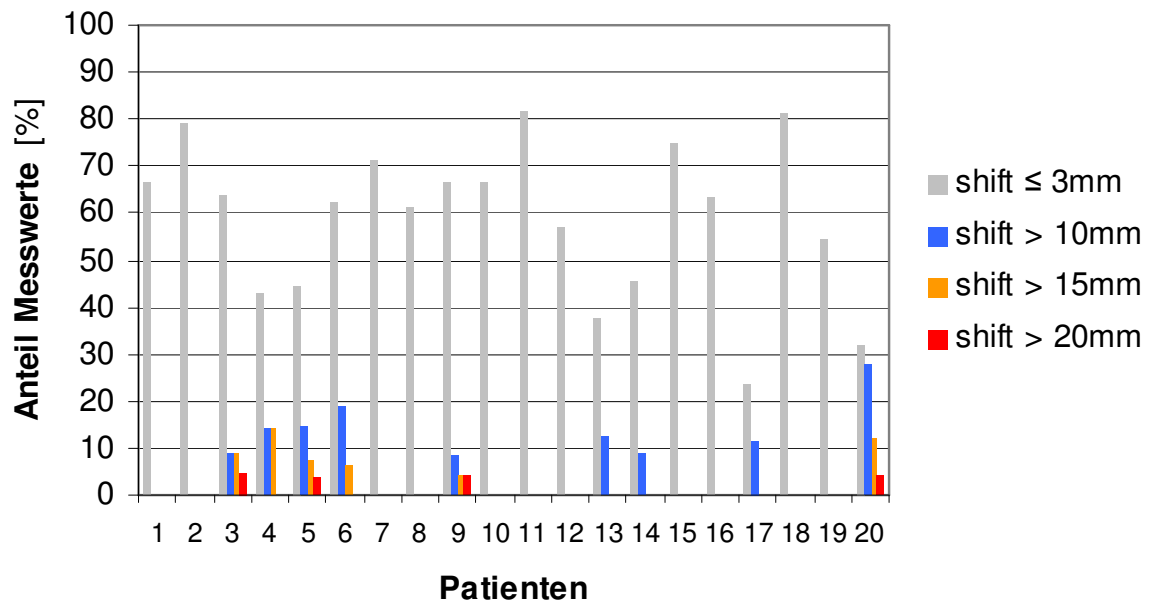


Abb.19 (oben): Darstellung der patientenbezogenen LV_{RVW} nach dorsal: Gegenüberstellung der Anteile kleiner Abweichungen bis 3 mm (graue Balken) und der sog. „Ausreisser“ mit Abweichungen über 10 mm (blaue, orange und rote Balken).

Der Anteil der Patienten mit geringer LV_{RVW} nach dorsal unterschied sich nicht von jenem nach ventral. Die LV_{RVW} nach dorsal überschritt bei 18 Patienten (90%) 5 mm, bei 9 Patienten (45%) 10 mm, bei 6 Patienten (30%) 15 mm und bei 4 Patienten (20%) sogar 20 mm (siehe Abb.19).

Intrafraktionäre LV_{RVW} nach ventral						
Patient	$\leq 3\text{mm}$ [%]	$> 3\text{mm}$ [%]	$> 5\text{mm}$ [%]	$> 10\text{mm}$ [%]	$> 15\text{mm}$ [%]	$> 20\text{mm}$ [%]
1	56	44	6	0	0	0
2	82	18	0	0	0	0
3	25	75	63	25	0	0
4	26	74	52	17	13	13
5	67	33	0	0	0	0
6	64	36	14	0	0	0
7	81	19	13	0	0	0
8	50	50	33	0	0	0
9	100	0	0	0	0	0
10	44	56	37	7	0	0
11	42	58	47	21	11	11
12	39	61	39	4	4	4
13	18	82	50	18	5	5
14	68	32	11	0	0	0
15	50	50	14	0	0	0
16	55	45	18	0	0	0
17	63	38	38	13	13	13
18	79	21	14	0	0	0
19	50	50	36	0	0	0
20	80	20	20	0	0	0

Tab.17 (oben): Prozentualer Anteil der patientenbezogenen LV_{RVW} aller 20 Patienten nach ventral in Abhängigkeit vom Ausmass der Abweichung. Die großen LV_{RVW} über 10 mm sind grau hinterlegt.

Die patientenbezogene, maximale absolute LV_{RVW} war nach ventral mit 42,5 mm größer als nach dorsal mit 30,3 mm. Hierbei war der Unterschied der absoluten Maximalwerte zwischen den einzelnen Patienten erheblich: die Streubreite reichte von 2,1 – 42,5 mm (ventrale

LV_{RVW}) bzw. 3,2 – 30,3 mm (dorsale LV_{RVW}). Die einzelnen Messwerte der LV_{RVW} sind in Tabelle 17 und 18 aufgeführt.

Intrafraktionäre LV_{RVW} nach dorsal						
Patient	$\leq 3\text{mm}$ [%]	$> 3\text{mm}$ [%]	$> 5\text{mm}$ [%]	$> 10\text{mm}$ [%]	$> 15\text{mm}$ [%]	$> 20\text{mm}$ [%]
1	67	33	8	0	0	0
2	79	21	5	0	0	0
3	64	36	18	9	9	5
4	43	57	57	14	14	0
5	44	56	41	15	7	4
6	63	38	25	19	6	0
7	71	29	14	0	0	0
8	61	39	11	0	0	0
9	67	33	21	8	4	4
10	67	33	0	0	0	0
11	82	18	9	0	0	0
12	57	43	29	0	0	0
13	38	63	38	13	0	0
14	45	55	45	9	0	0
15	75	25	0	0	0	0
16	63	37	16	0	0	0
17	24	76	47	12	0	0
18	81	19	19	0	0	0
19	55	45	18	0	0	0
20	32	68	52	28	12	4

Tab.18 (oben): Prozentualer Anteil der patientenbezogenen LV_{RVW} aller 20 Patienten nach dorsal in Abhängigkeit vom Ausmass der Abweichung. Die großen LV_{RVW} über 10 mm sind grau hinterlegt.

3.4 Diskussion

Die inter- und intrafraktionäre Lagevariation der Beckenorgane steht bei der EBRT der Prostata seit Beginn der 3D-Ära im Mittelpunkt strahlentherapeutischer Untersuchungen. Die hier vorgelegte prospektive Studie umfasst mit 20 auswertbaren Patienten und insgesamt

256 CT-Datensätzen einen der größten Datensätze zur Untersuchung der inter- und intrafraktionären Lagevariation von Rektum und Harnblase unter EBRT des Prostatakarzinoms. Es konnten nur wenige Arbeiten mit vergleichbaren Patientenzahlen bei gleichzeitig niedrigerer Untersuchungsfrequenz [Rudat, 1996; Zelefsky, 1999], was deren Aussagekraft im Blick auf den jeweils betrachteten Untersuchungszeitraum (meist 5-8 Wochen) sicherlich schmälert, recherchiert werden. Höhere Bildgebungsfrequenzen wurden ausschliesslich in Studien zur bildgeführten Strahlentherapie bei jedoch kleineren Patientenkollektiven erreicht [Huang, 2002; Polat 2008]. Die Anzahl verfügbarer Untersuchungen mit vergleichbarem Versuchsaufbau wird zusätzlich durch uneinheitlich verwendete Techniken, mit welchen die Lagevariationen analysiert worden war, als auch unterschiedliche Zielstrukturen reduziert. Daher erscheint es notwendig, die eingesetzten Techniken und Zielstrukturen bei der Diskussion der Messergebnisse zu betrachten (Tab.19):

Zahlreiche Studien haben die interfraktionäre Lagevariation unter Verwendung zuvor implantierter, durch Bestrahlungssysteme detektierbarer Marker untersucht:

Vigneault [Vigneault, 1997] nutzte sonographisch in die Prostataumgebung implantierte Radiopaque-Marker, deren Lage mit Hilfe von Portal Imaging-Aufnahmen in Bezug zum knöchernen kleinen Becken gesetzt wurden. Die bestrahlungstäglichen Online-Verifikationen von 11 Patienten wurden nach Abschluss der Therapie ausgewertet und zeigten eine deutliche interfraktionäre – jedoch keine wesentliche intrafraktionäre Mobilität der Prostata.

Chung et al [Chung, 2004] wandten ebenfalls drei in die Prostata implantierte Radiopaque-Marker an, identifizierten deren dreidimensionale Lage aber mit dem initialen Planungs-CT und verglichen diese vor jeder Bestrahlungsfraction mit lateralen Portal-Imaging-Aufnahmen mit Hilfe einer automatisierten Registrierung (Varian Vision Software, Version 3.0). Anschließend wurde eine Lagekorrektur durchgeführt und letztlich nochmals mittels Portal-Imaging überprüft.

Schiffner et al [Schiffner, 2007] setzten in die Prostataloge implantierte Gold-Marker bei 10 prostatektomierten Patienten ein, die mit einem EPID-System bestrahlungstäglich detektiert wurden. Analysiert wurden die jeweiligen Lagerungsfehler im Bezug zum Isozentrum unter Verwendung spezieller Software (MATLAB, Math-Works, Natick, MA) als auch die Positionsänderung der Marker in Relation zur knöchernen Anatomie anhand der digital rekonstruierten Radiographien (DRR) mit Adobe Photoshop (Adobe Systems, San Jose, CA). Der Setup-Fehler wurde definiert als Differenz zwischen gesamtem Positionierungsfehler und Bewegung der Prostataloge und bestrahlungstäglich korrigiert.

Weitere Autoren untersuchten die interfraktionäre Lagevariation unter zusätzlicher Anwendung eines endorektalen Ballons, mit dem Ziel, das Rektumvolumen zu

standardisieren und die Lagevariation der Prostata zu minimieren. Der Ballon konnte hierbei als Positionierungshilfe eingesetzt werden. Sowohl in der Untersuchung von van Lin [van Lin, 2006] als auch von El-Bassiouni [El-Bassiouni, 2006] konnte kein Vorteil durch die Zuhilfenahme des Rektumballons gezeigt werden.

Die Verwendung der o.g. Hilfsmittel ermöglichte auf der einen Seite die rasche, technisch einfach umzusetzende indirekte Visualisierung und Lagekontrolle der markierten Organstrukturen und damit die schrittweise Einführung praxistauglicher online-Korrekturmechanismen im Sinne einer bildgeführten EBRT der Prostataloge. Allerdings waren so keine Aussagen zu konkreten Organstrukturen oder die Identifikation von Ursachen der jeweils beobachteten Lagevariationen im Einzelnen möglich. Deren Untersuchung wurde erst mit der Einführung einer die Weichteilstrukturen im kleinen Becken adäquat abbildenden Schichtbildgebung in den Untersuchungsablauf sinnvoll möglich – aufgrund der technischen Entwicklung geeigneter Systeme zunächst als Offline-Verifikationssystem.

In der hier vorliegenden Untersuchung wurde für die wöchentlichen Verlaufskontrollen vor und nach der Bestrahlungsfraction ein „in-house“-Planungs-CT (SOMATOM® Sensation Open, Siemens Medical Solutions, Erlangen) verwandt, um das Bestrahlungsvolumen in Therapielage effizient und qualitativ hochwertig abzubilden. Um inter- und intrafraktionäre Positionierungsfehler zu minimieren, wurde als individuelle Lagerungshilfe eine BodyFix Vakuummatratze (Medical Intelligence) wie in der randomisierten Studie von Rosewall et al [Rosewall, 2008] eingesetzt.

Insgesamt sieben Publikationen konnten recherchiert werden, in welchen die Computertomographie als bildgebendes Verfahren zur Untersuchung der interfraktionären LV von Prostata, Samenblasen, Rektum oder Harnblase genutzt wurde:

Schild et al [Schild, 1993] hatten die Folgen einer definierten Kontrastmittelfüllung von Rektum und Harnblase auf die Lokalisation der Prostata im Vergleich zum initialen Planungs-CT an 11 Patienten mit Prostatakarzinom untersucht (Tab.19). Allerdings war diese Studie unabhängig von der Strahlentherapie selbst durchgeführt worden und konnte somit keinen Aufschluss über typische inter- und intrafraktionäre Veränderungen geben.

Roeske et al [Roeske, 1995] verglichen wöchentliche CT-Kontrollen von 10 Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom mit dem Referenz-CT und analysierten die Lagevariationen von Prostata, Samenblasen, Harnblase und Rektums relativ zur initialen Lage der knöchernen Strukturen (Tab.19). Die Autoren konnten so Lagevariationen der Prostata von $\pm 1,0$ cm in anterior-posteriorer und craniocaudaler Richtung identifizieren, die jeweils mit den Volumenänderungen an Harnblase und Rektum korrelierten. Hierbei unterschieden sich Prostata und Samenblasen nicht wesentlich, auch wenn die Samenblasen im Gegensatz zur

Prostata Abweichungen > 8 mm (max. 16 mm) nach dorsal und > 10 mm (max. 18 mm) nach ventral aufwiesen. Die anterior-posteriore Variation von Prostata und Samenblasen konnten als Funktion des Rektumvolumens bzw. Rektumdurchmessers beschrieben werden. Das Volumen der Harnblase hatte keinen Einfluss auf die beiden Zielstrukturen.

In der hier vorliegenden Untersuchung wurde die Mobilität der Rektumvorderwand als unmittelbare Nachbarstruktur zur Prostata ausgewertet. Diese Zielstruktur schien maßgeblich für die LV_{Prost} verantwortlich [van Herk, 1995; Ghilezan, 2005] zu sein. Die Mobilität von Prostata und Samenblasen selbst als Subgruppenanalyse ging nicht in diese Auswertung mit ein. Hier zeigte sich, bei vergleichbarem Versuchsaufbau (Tab.19), sowohl im inter- als auch im intrafraktionären Vergleich eine deutliche Differenz zwischen den cranialen Messpunkten auf Samenblasenebene und den caudalen im Bereich der Prostata: In allen Fällen nahm die mediane Lagevariabilität der RVW von cranial nach caudal ab. Eine LV_{RVW} über 10 mm konnten cranial für 46% der Messwerte, caudal gerade noch für 13% der Messwerte beobachtet werden.

Diese Beobachtungen werden durch die Analyse von Fiorino et al [Fiorino, 2005] mit wöchentlichen CT-Kontrollen an 9 prostatektomierten Patienten bestätigt. Zur Optimierung der Untersuchung war das Rektum anhand der Umschlagsfalte in zwei definierte Hälften unterteilt worden: eine craniale und eine caudale. Bei 2/3 der Patienten fand sich im cranialen Anteil eine systematische LV nach anterior, maximal bis 12 mm. Die beobachtete Verlagerung im cranialen Anteil korrelierte mit der rektalen Distension. Im caudalen, postoperativ mehr von der Umgebung fixierten Anteil konnten keine Veränderungen nachgewiesen werden.

Lebesque, Van Herk et al [Lebesque, 1995] untersuchten mit jeweils 3 CT-Serien in den Wochen 2, 4 und 6 insgesamt 11 Patienten mit 3D-konformal bestrahltem Prostatakarzinom (Tab.19): Zum Einen unter Betrachtung der Volumenänderungen an Rektum und Harnblase und deren Einfluss auf die jeweiligen Dosis-Volumenhistogramme, zum Anderen, um einen neuen 3D-Bild-Registrierungsalgorithmus („chamfer matching“) zu überprüfen [van Herk, 1995]. Die größten, patientenbezogenen Veränderungen fanden die Untersucher bei Patienten mit initial großen Füllungsvolumina von Rektum und Harnblase.

Zum hier vorgestellten Patientenkollektiv waren Rektumvolumen, mittlere Volumenänderung und beobachtete Maximalwerte trotz der unterschiedlichen Messmethoden vergleichbar. Im Gegensatz zu Lebesque et al konnte in der hier vorgelegten Untersuchung kein Zusammenhang zwischen initialen Füllungsvolumina von Rektum und Harnblase (Referenz-CT) und stark differenten Werten im Therapieverlauf nachgewiesen werden. Möglicherweise ist dies auf die geringere Untersuchungsfrequenz mit insgesamt 3 CT-Serien zum interfraktionären Vergleich bei Lebesque et al zurückzuführen. Eine zweite mögliche Ursache

könnte im hier vorgestellten Patientenkollektiv liegen: Im Gegensatz zu Lebesque und den meisten Anderen genannten Autoren bestand das Kollektiv hier zu 60% aus chirurgisch vorbehandelten Patienten. Fiorino [Fiorino, 2005] hatte in seinem postoperativen Kollektiv einen Trend zu kleineren Harnblasenvolumen im Therapieverlauf beobachtet. Den Einfluss der nachgewiesenen LV_{RVW} auf das Prostatabett in der postoperativen Situation hatte Fiorino [Fiorino, 2005] nicht untersucht.

Inwiefern die in Cine-MRT-Studien [Mah, 2002; Ghilezan, 2005] beschriebene Wechselwirkungen zwischen der Prostata und Rektumvorderwand als zusätzliche mögliche Ursache der LV_{RVW} für die nicht chirurgisch vorbehandelte Subgruppe zum Tragen kommt, muss noch untersucht werden.

Die bestrahlungstägliche MV-CT Untersuchung an vier mit einem Tomotherapiegerät postoperativ behandelten Patienten von Kupelian et al [Kupelian, 2006] ergab dagegen eine aussergewöhnlich niedrige Rate von LV des retrospektiv definierten Prostatabettes über 3 mm: Im Bezug zur knöchernen Anatomie wurden die größten Abweichungen in anterior-posteriorer (ap) und craniocaudaler (cc) Richtung unter 1,0 mm ($\pm SA$ 1,27 mm bzw. 0,77 mm). $LV \geq 3$ mm wurden nur in einer Frequenz von 7% (ap) bzw. 3% (cc) festgestellt.

In der zweiten o.g. Publikation der Arbeitsgruppe um van Herk wird die größte Translation der Prostata in anterior-posteriorer Richtung (SA 2,7 mm) nachgewiesen. Als wichtigster Faktor hierfür konnte das rektale Füllungsvolumen ausgemacht werden.

Zeilefsky konnte diese Ergebnisse in einer multizentrischen, prospektiven Untersuchung [Zeilefsky, 1999] an 50 Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom anhand drei im Behandlungsverlauf durchgeführter CT-Serien bestätigen (Tab.19): Ein rektales Füllungsvolumen > 60 ml konnte auch hier als der stärkste Prädiktor für die Variabilität des Prostata- und Samenblasenschwerpunktes in anterior-posteriorer Richtung identifiziert werden. Die vor Korrektur erfassten Mittelwerte für die Lagevariation der dorsalen Prostatakontur mit -1,4 mm ($\pm SA$ 3,8 mm) und der Samenblasen mit -0,8 mm ($\pm SA$ 6,3 mm) entsprachen jenen anderer Autorengruppen (Tab.20).

Diese Daten konnten in der aktuellen Studie nur partiell bestätigt werden: Möglicherweise bedingt durch die höhere Datendichte mit insgesamt 256 kompletten CT-Datensätzen und die hierin eingeführte Messebene aus fünf Punkten schien sich der prädiktive Effekt des Rektumvolumens zu reduzieren. Ein zusätzlicher Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse mag in der angewandten Patientenlagerung liegen: Zeilefsky et al führten Bildgebung und EBRT im Gegensatz zu den anderen Autoren und der aktuellen Untersuchung in Bauchlage und mit entleerter Harnblase durch (Tab.19).

Autor (Jahr)	[n]	Technik	Lagerung	Zielstruktur
Schild (1993)	11	1 x CT vor RT-Beginn, KM Rekt+Hb	Rückenlage	Prostata, dorsale OK
Roeske (1995)	10	wöchentl. CT + KM i.v. vor oder nach 3D-RT Fraktion, gesamtes RTV	Rückenlage, Hb gefüllt	Prostata SP, Samenblasen SP
Lebesque / Van Herk (1995)	11	3 x CT (Woche 2, 4, 6) 30 min nach 3D-Fraktion, gesamtes RTV	Rückenlage, Hb gefüllt	Vol _{Rekt/Hb} , Prostata OK, DVH, NTCP
Rudat (1996)	28	Wöchentl. 1 x 1 CT-Schicht Isozentrum	Rückenlage, Hb und Rekt entleert	Abweichung im Referenzpunkt
Zelevsky (1999)	50	3 x CT (Woche 1, 4, 8) vor 3D-Fraktion, gesamtes RTV	Bauchlage (ILH), Hb und Rekt entleert	Prostata SP/OK, Samenblasen SP/OK
Fiorino (2005)	9	wöchentl. CT (n=4-6) vor 3D-RT Fraktion, gesamtes RTV	Rückenlage, Hb gefüllt, Rekt entleert	Vol _{Rekt/Hb} , DVH, NTCP
Kupelian (2006)	4	Tägl. MV-cbCT vor 3D-Fraktion, gesamtes RTV	Rückenlage	Chir. markiertes Prostatabett
Aktuelle Studie	20	wöchentl. CT (n=6) vor und nach 3D-RT Fraktion, gesamtes RTV	Rückenlage (BF), Hb gefüllt, Rekt entleert	RVW, Vol _{Rekt/Hb}

Tab.19: Übersicht über vergleichbare Studien zur interfraktionären LV unter 3D-RT des Prostatakarzinoms mit Verwendung der CT.

Abkürzungen: KM: Kontrastmittel; RTV: Radiotherapie-Volumen; Hb: Harnblase; SP: Schwerpunkt (center of mass); DVH: Dosis-Volumenhistogramm; NTCP: Normalgewebe Komplikationswahrscheinlichkeit; Rekt: Rektum; ILH: individuelles Lagerungshilfsmittel; OK: Organkontur; MV-cbCT: MV Cone-Beam-CT; BF: BodyFix (Vakuummatratze, Medical Intelligence); RVW: Rektumvorderwand; Vol_{Rekt}: Rektumvolumen; Vol_{Hb}: Harnblasenvolumen.

Mit Hilfe der hier angewandten Messebenen konnte die deutliche Differenzierung zwischen Effekten auf Samenblasenebene und an der Prostata festgestellt werden: Die Häufigkeit von Abweichungen der RVW nach ventral über 5 mm (vergleichbar mit -0,8 mm – SA 6,3 mm) nahmen von cranial (Punkt A: 75%) nach caudal ab (Punkt E: 41%). Die mediane LV_{RVW} lag mit Werten zwischen 8,9 mm (A-Samenblasenebene) und 3,6 mm (E-Prostata, apexnah)

nach ventral und 5,9 mm (A) und 5,6 mm (E) nach dorsal deutlich über jenen von Zelefsky (Tab.20).

Die wenigsten Autoren unterschieden in Ihren Untersuchungen die anatomische Lage der lagevariablen Strukturen wie hier dargelegt. Die Etablierung der o.g. virtuellen Messebene mit 5 von cranial nach caudal angeordneten Messpunkten ermöglichte sowohl die Beurteilung der LV_{RVW} auf Samenblasenebene (A) als auch in Apexnähe (E). Roeske [Roeske, 1995] beschrieb mittlere LV in AP-Projektion der Prostata zwischen 0 und 5,3 mm (\pm SD 0,8-4,4 mm), entsprechend einem Medianwert von 2,75 mm (Tab.20). Der Medianwert für die Samenblasen in der vorliegenden Untersuchung liegt bei 4,95 mm und damit vergleichbar der medianen LV_{RVW} in Punkt A (ventral: 8,9 / dorsal 5,9 mm), ebenso die mediane LV_{RVW} im Bereich der Apexnähe in Punkt E (ventral: 3,6 / dorsal 5,6 mm; Tab.20).

Autor (Jahr)	Zielstruktur	LV - AP [mm]	SA [mm]
Roeske (1995)	Prostata SP Samenblasen SP	Med: 2,75 (0-5,3) Med: 4,95 (1,4-9,3)	0,8-4,4 0,6-8,0
Zelefsky (1999)	Prostata SP Prostata dOK Samenblasen SP Samenblasen dOK	Mw: -1,2 Mw: v -1,0 / d -1,4 Mw: -1,4 Mw: v -1,4 / d -0,8	2,9 v 2,6 / d 3,8 4,9 v 5,4 / d 6,3
Fiorino (2005)	RVW (cranial), RHH, craniale / caudale Rektumhälfte	Mw: 2,5 (-3 – 12)	-
Kupelian (2006)	Prostatabett	Mw: 0,39	1,27
Aktuelle Studie	RVW Punkt E (Apexregion) RVW Punkt A (Samenblasenebene)	Med: v 3,6 / d 5,6 Med: v 8,9 / d 5,9	4,4 / 8,4 9,0 / 8,9

Tab.20: Übersicht über Studienergebnisse zur interfraktionären LV von Prostata, Samenblasen und RVW in anterior-posteriorer Richtung (AP).

Abkürzungen: SP: Schwerpunkt (center of mass); dOK: dorsale Organkontur; Med: Medianwert; Mw: Mittelwert; SA: Standardabweichung; v: ventral; d: dorsal; RVW: Rektumvorderwand; RHW: Rektumhinterwand.

Übereinstimmend mit den Literaturdaten konnte in dieser Studie kein Einfluß des interfraktionär teils erheblich schwankenden Harnblasenvolumens auf die Position der RVW

nachgewiesen werden. Das initiale Rektumvolumen als auch interfraktionäre Volumenänderungen über 40 bzw. 60 ml erwiesen sich in unserer Untersuchung nicht als prädiktiv für größere LV_{RVW} als 3 mm oder gar darüber.

Alle Autoren halten die jeweils nachgewiesenen interfraktionären LV von Prostata, Samenblasen und RVW einheitlich für dosimetrisch relevant, möglicherweise mit Einfluss auf lokale Tumorkontrolle und verantwortlich für Akut- und Späteffekte an den untersuchten Normalgeweben. Dies ließ sich auch in der vorliegenden Analyse beobachten (Daten nicht aufgeführt). Entscheidend hierfür sind teils in die Untersuchungsprotokolle integrierte Korrekturalgorithmen wie z.B. bei Zelefsky et al [Zelefsky 1999]. Ohne integrierte Korrekturprotokolle erscheinen standardisierte, uniforme Sicherheitssäume zur Kompensation der oben dargestellten LV wenig geeignet, um eine onkologisch sichere und nebenwirkungsarme EBRT der Prostata bis zu einer Gesamtdosis von 74 Gy zu applizieren. Die hier angewandten uniformen 3D-Sicherheitssäume [Bos, 2002] erscheinen damit insbesondere im Bereich der Samenblasenebene (Punkt A und B) nicht ausreichend, um die nachgewiesene LV_{RVW} nach ventral von > 10 mm bei 46% (A) bzw. 34% (B) der Patienten zu kompensieren. Da vor allem durch den Einsatz hochkonformaler Techniken im Bereich der RVW möglichst steile Dosisgradienten erzeugt werden, muss der LV in dieser Region ohne Einsatz von bestrahlungstäglichen Korrekturalgorithmen größte Aufmerksamkeit geschenkt werden.

Mit geeigneten, bestrahlungstäglichen Korrekturprotokollen sollte die interfraktionäre Lagevariation auf ein vertretbares Mindestmass reduziert werden können [Rosewall, 2008], so dass in diesem Falle die intrafraktionären Effekte in den Vordergrund treten.

Im Vergleich zur Untersuchung interfraktionärer Veränderungen unter EBRT der Prostata haben sich in der Literatur deutlich weniger Autoren mit den intrafraktionären Lagevariationen von Prostata und Nachbarorganen auseinandergesetzt (Tab.21).

Wie auch von anderen Autoren gezeigt, fielen die intrafraktionär beobachteten LV_{RVW} in der aktuellen Studie geringer aus als interfraktionär.

Analog zu den interfraktionären Untersuchungen wurden die wesentlichen Lagevariationen der Prostata in antero-posteriorer und craniocaudaler Richtung beobachtet. Huang et al [Huang, 2002] erfassten mit der ultraschallbasierten BAT-Methode (Tab.21) an 20 Patienten eine mittlere LV_{Prost} von 0,4 mm ($\pm SA$ 4,0 mm) in anterior-posteriorer und von -1,5 mm ($\pm SA$ 3,3 mm) in craniocaudaler Richtung. In antero-posteriorer Richtung lagen nur 5,5% der Messwerte oberhalb von 2,5 mm und 1% oberhalb von 5 mm. In der vorliegenden Studie war

die nachgewiesene LV_{RVW} nach ventral zwischen 41-56% (Punkt E / B) der Messwerte größer als 3 mm und zwischen 15-38% (Punkt E / B) größer als 5 mm.

Autor (Jahr)	[n]	Technik	Lagerung	Zielstruktur
Huang (2002)	20	10 x BAT vor und nach IMRT Fraktion	Rückenlage	Prostata, dorsale OK
Ghilezan (2005)	6	3 x Cine-MRT über 60 min. unter 3D-RT, Abdomen-Becken	Rückenlage, Hb entleert	11 POIs, Vol_{Rekt}
Polat (2008)	21	252 x cbCT vor und nach IMRT-Fraktion, gesamtes RTV	Rückenlage, Hb gefüllt, Rekt entleert	Vol_{Hb} , Prostata OK, Rekt - Durchmesser
Aktuelle Studie	20	wöchentl. CT (n=12) vor und nach 3D-RT Fraktion, gesamtes RTV	Rückenlage (BF), Hb gefüllt, Rekt entleert	RVW , $Vol_{Rekt/Hb}$

Tab.21: Übersicht über Studien zur intrafraktionären LV unter 3D-RT des Prostatakarzinoms mit Verwendung von Schichtbildgebung.

Abkürzungen: KM: Kontrastmittel; RTV: Radiotherapie-Volumen; Hb: Harnblase; Rekt: Rektum; ILH: individuelles Lagerungshilfsmittel; OK: Organkontur; POI: definierte anatomische Referenzpunkte (points of interest); cbCT: Cone-Beam-CT; BF: BodyFix (Vakuummatratze, Medical Intelligence); RVW: Rektumvorderwand; Vol_{Rekt} : Rektumvolumen; Vol_{Hb} : Harnblasenvolumen.

Ghilezan et al [Ghilezan, 2005] wiesen in einer offline-Studie an sechs Patienten mittels Cine-MRT (Tab.21, 22) an drei Bestrahlungstagen (Woche 1, 3, 5) analog zu den hier demonstrierten Daten ebenfalls größere Variabilitäten in verschiedenen zuvor definierten Punkten (POI) nach: Hier war die Wahrscheinlichkeit für Abweichungen > 3 mm im mittelposterioren POI am höchsten für Patienten mit gefülltem Rektum (> 50% vs. < 20% mit leerem Rektum). Im Apexbereich zeigte hingegen die Rektumfüllung keinerlei Einfluss. Dies entspricht den hier geschilderten Beobachtungen über die geringere intrafraktionäre LV_{RVW} an den caudalen Messpunkten D und E (Tab.15 und 16).

Polat et al [Polat, 2008] berechneten in Ihrer Studie an 21 Patienten, die während 252 Behandlungsfractionen ein kV-Cone-Beam-CT zur Lageverifikation erhalten hatten (Tab.21, 22), in 12% eine Abweichung der Prostataposition > 5 mm mit einer maximal beobachteten Dislokation von 18 mm. Die dagegen in der hier präsentierten Analyse nachgewiesene LV_{RVW} überschritt in 10-29% der Fälle den oben von Polat gesetzten Grenzwert von 5 mm. Das Harnblasenvolumen zeigte in allen Untersuchungen keinen signifikanten Einfluss auf die LV_{Prost} oder die hier verwendete LV_{RVW} .

Autor (Jahr)	Zielstruktur	LV - AP [mm]	SA [mm]
Huang (2002)	Prostata	Mw: 0,4	4,0
Ghilezan (2005)	POI 4: Mitte posterior	Rekt voll: 1 min 10% >3mm Rekt leer: 20 min 10% >3mm	1,72 0,79
Polat (2008)	Prostata relativ zu Beckenskelett	2,9	1,3
Aktuelle Studie	RVW Punkt E (Apexregion) RVW Punkt A (Samenblasenebene)	Med: v 2,6 / d 2,3 Med: v 3,0 / d 2,7	2,3 / 4,1 6,7 / 4,8

Tab.22: Übersicht über Studienergebnisse zur intrafraktionären LV in anterior-posteriorer Richtung von Prostata, Samenblasen und POIs.

Abkürzungen: Rekt: Rektum; POI: definierte anatomische Referenzpunkte (points of interest); RVW: Rektumvorderwand; Mw: Mittelwert; Med: Medianwert.

Vergleichbar zum interfraktionären Teil dieser Untersuchung konnte keine prädiktive Aussage durch große intrafraktionäre Volumenzunahme am Rektum nachgewiesen werden. Immerhin zeigte ein Patient (5%) dort eine Volumenzunahme > 40 ml innerhalb einer Zeitspanne von 26 min ohne den o.g. Effekt auf die Verlagerung der RVW. Auch hier könnte einer Subgruppenanalyse der chirurgisch vorbehandelten Patienten zur Überprüfung der Daten Fiorinos [Fiorino, 2005] entscheidende Informationen liefern.

Ingesamt erschien der Anteil von Patienten mit einer intrafraktionären LV_{RVW} nach ventral > 10 mm in mehr als 10% der jeweiligen Messwerte mit 25% relativ gering. In Anbetracht der hier definierten uniformen Sicherheitsäume [Bos, 2002] entspräche dies einer Verdrängung des GTV durch die RVW nach ventral mit einer Häufigkeit von 10% bei jedem vierten Patienten. Nach dorsal müsste bei 30% der Patienten eine Verlagerung des GTV um > 10 mm nach dorsal zu erwarten und damit das onkologische Therapieergebnis beeinträchtigt sein.

Polat et al berechneten aufgrund dieser intrafraktionären Problematik einen für ihr Patientenkollektiv erforderlichen Sicherheitssaum in anterior-posteriorer Richtung von 6 mm. Für das hier vorgestellte Patientenkollektiv erscheint dies nicht ausreichend, hier müssten mindestens 10 mm zur Kompensation gefordert werden. Aufgrund der intrafraktionären Ergebnisse, die auch hier einen Unterschied zwischen der LV_{RVW} auf Samenblasenebene

und Apexregion zeigten, sollten nicht-uniforme, kompensatorische Sicherheitssäume cranial (Samenblasen) größer als caudal (Prostata) gewählt werden.

Miralbell et al [Miralbell, 2003] kamen zu dem Schluss, dass aufgrund zufälliger Veränderungen der Rektumgeometrie ein Sicherheitssaum von 10 mm auf das CTV der Prostata und von 15 mm auf das CTV der Samenblasen erforderlich sei, um eine akzeptable Dosisverteilung bei Verwendung einer 3D-konformalen 6-Feldertechnik zu erreichen.

Mit Anwendung dieser Sicherheitssäume auf das hier vorgelegte Patientenkollektiv sollten die o.g. intrafraktionären LV_{RVW} ausreichend sicher eingeschlossen sein. Aufgabe bei Behandlungsplanung und Durchführung wird es weiterhin bleiben, auf ein entleertes Rektum zu achten und die rektale Distension vor jeder Fraktion mit geeigneter Bildgebung auszuschliessen. Um die zufällige Veränderung der Rektumgeometrie so gering als möglich zu halten, sollte die Behandlungsdauer für eine Fraktion 20 min nicht überschreiten [Ghilezan, 2005]. Mit einer medianen Zeitdifferenz von 22 min zwischen den vor und nach der Fraktion durchgeführten CT-Kontrollen wurde diese Vorgabe im vorgelegten Patientenkollektiv bereits erfüllt.

4 Zusammenfassung

Mit ansteigendem Alter der Bevölkerung hat sich das Prostatakarzinom inzwischen zum häufigsten malignen Tumor des Mannes entwickelt. Die relative 5-Jahresüberlebensrate hat sich im Vergleich zu den 1990er Jahren auf aktuell 87% verbessert [RKI/GEKID, 2008]. Bei bisher weitgehend unklarer Ätiologie konnten mittlerweile zahlreiche Risikofaktoren definiert werden wie z.B. das steigende Alter, ethnische Zugehörigkeit, familiäre Disposition sowie vorrangegangene Strahlenexposition.

Vorraussetzung für eine kurative Therapie des Prostatakarzinoms ist die frühzeitige Diagnosestellung. Aufgrund verbesserter und sensitiverer Diagnosemöglichkeiten wie z.B. der Nachweis des prostataspezifischen Antigens im Serum, wird das Prostatakarzinom zunehmend in einem frühen, oftmals klinisch inapparenten, lokal begrenzten Tumorstadium erkannt. Die in diesem Stadium in Deutschland am häufigsten angewandten Therapieformen sind die radikale chirurgische Resektion, die 3D-konformale perkutane Strahlentherapie und die Brachytherapie.

In der vorliegenden Arbeit wurden Patienten mit einem lokal begrenztem, histologisch nachgewiesenem Prostatakarzinom eingeschlossen, die sich zwischen Oktober 2004 und Mai 2007 an der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Regensburg einer perkutanen Strahlentherapie ihrer Tumorerkrankung unterzogen.

Hiervon gingen die CT-Datensätze von 10 Patienten in die Planungsstudie zur Untersuchung des Einflusses der Leafbreite auf die perkutane Strahlentherapie des Prostatakarzinoms ein. Im Vergleich zweier Multileafkollimatoren mit 10 mm bzw. 3 mm Leafbreite im Isozentrum konnte ein eindeutiger Vorteil für den Einsatz eines sog. Micro-MLC durch signifikante Reduktion der Risikoorganbelastung in allen untersuchten Dosisbereichen gezeigt werden. Da mittlerweile die Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Regensburg seit 2007 über einen Linearbeschleuniger mit integriertem Micro-MLC verfügt, wird hierdurch die perkutane Strahlentherapie des Prostatakarzinoms ohne zusätzlichen technischen Aufwand optimiert und in der täglichen Behandlungsroutine eingesetzt.

Im zweiten Teil dieser Arbeit wurde an 20 von 23 eingeschlossenen Patienten prospektiv die inter- und intrafraktionäre Lagevariation von Rektum und Harnblase unter 3D-konformaler perkutaner Strahlentherapie des Prostatakarzinoms untersucht. Hierzu wurden 256 im Behandlungsverlauf unter standardisierten Bedingungen angefertigte CT-Serien mit Hilfe eines 3D-Bestrahlungsplanungssystems von einem einheitlichen Ärzteteam ausgewertet. Die Daten wurden statistisch im Bezug auf fünf zuvor anatomisch definierte Messpunkte als auch patientenbezogen ausgewertet. Trotz der teils erheblichen Volumenänderungen an Harnblase und Rektum konnte in der hier vorgelegten Untersuchung dieser von zahlreichen

Autoren beschriebene Einfluss auf die Lagevariation der RVW bzw. Prostata hiermit nicht bestätigt werden. Vielmehr konnte ein eindeutiger Zusammenhang zwischen anatomischer Lage der Messpunkte in craniocaudaler Richtung und beobachtetem Ausmaß der Lagevariation an der RVW sowohl inter- als auch intrafraktionär nachgewiesen werden. Die ermittelten Lagevariationen der RVW liegen teils deutlich über den in der Literatur angegebenen Werten, sowohl inter- als auch intrafraktionär und bilden aufgrund ihrer dosimetrischen Relevanz die Basis für zukünftige kompensatorische Massnahmen. Inwiefern sich die 60% chirurgisch vorbehandelten Patienten vom übrigen Kollektiv unterscheiden, wird eine zusätzliche Subgruppenanalyse klären müssen. Aufgrund der oben dargelegten Ergebnisse zur inter- und intrafraktionären Lagevariation der RVW wird die hier angewandte Zielvolumendefinition unter Verwendung eines uniformen, dreidimensionalen Sicherheits-saumes als ungenügend zur Kompensation der nachgewiesenen Lagevariationen revidiert werden müssen. Die Daten zur interfraktionären Lagevariation betonen den Stellenwert bestrahlungstäglicher Positionierungs- und Korrekturalgorithmen, wie sie letztlich mittlerweile in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie eingesetzt werden. Die intrafraktionären Ergebnisse belegen in der Interpretation mit der Literatur die Notwendigkeit, auch von diesem Aspekt aus die Fraktionsbehandlungszeit so kurz als möglich zu halten. Seit 2007 wird durch die ausschließliche Therapie der Patienten mit Prostatakarzinom an o.g. Linearbeschleuniger mit Micro-MLC und höherer Dosisleistung die Fraktions-behandlungszeit im Vergleich zu den hier gezeigten Daten halbiert.

Schließlich werden die Daten aus einem dieser Untersuchung angegliedertem klinischen Modul zeigen, inwiefern die hier geschilderten inter- und intrafraktionären Lagevariationen von Rektum und Harnblase das onkologische und klinische Behandlungsergebnis beeinflussen.

5 Abkürzungsverzeichnis:

ap	anterior – posterior
AP	anterior-posteriore Richtung
ASTRO	American Society of Therapeutic Radiology and Oncology
BL	Harnblasenvolumen
BPS	Bestrahlungsplanungssystem
cc	craniocaudal
CT	Computertomographie
CTV	clinical target volume
3D-cRT	dreidimensionale konformale Strahlentherapie
D ₅₀	Dosis, bei der mit 50%-iger Wahrscheinlichkeit ein Ereignis eintritt
D _{max}	Maximaldosis
D _{min}	Minimaldosis
DRR	digital rekonstruierte Radiographie
DVH	Dosis-Volumenhistogramm
D _{VOL}	Volumendosis
EAU	European Association of Urology
EBRT	external beam radiation therapy (engl.), perkutane Strahlentherapie
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPID	electronic portal imaging device
GEKID	Gesellschaft für epidemiologische Krebsregister in Deutschland e.V.
GTV	gross target volume
Gy	SI-Einheit der Energiedosis: Gray (1 Gy = 1 Joule / kg)
HDR	high-dose-rate
HIFU	hochintensiver fokussierter Ultraschall
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements
IGRT	image guided radiotherapy (engl.), bildgeführte Strahlentherapie
IMRT	intensitätsmodulierte Strahlentherapie
KM	(Röntgen-) Kontrastmittel
LDR	low-dose-rate
LV	Lagevariation
LV _{Prost}	Lagevariation der Prostata
LV _{RVW}	Lagevariation der Rektumvorderwand
MaMLC	macro-Multi-Leaf-Kollimator
Med	Medianwert
MiMLC	micro-Multi-Leaf-Kollimator

min	Minuten
MLC	Multi-Leaf-Kollimator
MRT	Magnetresonanztomographie
MV	SI-Einheit für Photonenenergie: Megavolt
MW	Mittelwert
n	Anzahl
NTCP	normal tissue complication probability (eng.), Komplikationswahrscheinlichkeit für das Normalgewebe
OK	Organkontur
PIN	prostatistische intraepitheliale Neoplasie
POI	point of interest (engl.), definierte anatomische Referenzpunkte
PSA	Prostata spezifisches Antigen
PTV	planning target volume
RD	dorsales Rektumvolumen
RHW	Rektumhinterwand
RKI	Robert Koch Institut
RP	radikale Prostatovesikulektomie
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
RV	vorderes Rektumvolumen
RVW	Rektumvorderwand
SA	Standardabweichung
SP	Schwerpunkt (center of mass, engl.)
SW	Spannweite
Δt	Zeitspanne (definiert)
TD5/5	Dosis, bei welcher mit 5% Wahrscheinlichkeit Toxizität nach 5 Jahren auftritt
TLD	Thermoluminiszenzdosimeter
UICC	International Union against cancer
VOI	Volume of interest
Vol _{HB}	Harnblasenvolumen
Vol _{Rekt}	Rektumvolumen
$\Delta \text{Vol}_{\text{HB}}$	Änderung des Harnblasenvolumens
$\Delta \text{Vol}_{\text{Rekt}}$	Änderung des Rektumvolumens

6 Abbildungsverzeichnis:

Abb.:		Seite:
1	Beispielhafte Gegenüberstellung der Daten des Bevölkerungsbezogenen Bayerischen und des saarländischen Krebsregisters für die altersstandardisierte Inzidenz und Mortalität des Prostatakarzinoms	7
2	Diagnosealter der dokumentierten Neuerkrankungen zwischen 1998 und 2006 mit Wohnort Bayern	9
3	Einschätzung der Prostatakarzinom-spezifischen Mortalität im Bezug zur Zeit in Abhängigkeit von der Anzahl einzelner Risikofaktoren	15
4	Schematische Darstellung der Definition der Volumes of Interest GTV, CTV und PTV nach Bos et al	22
5	Schematische Gegenüberstellung des MiMLC und MaMLC	30
6	Gegenüberstellung des Beamseyeview für MaMLC und MiMLC eines Patienten	31
7	Dosis-Volumen-Histogramm eines charakteristischen Patienten im Vergleich MaMLC zu MiMLC	34
8	Individuelle Patientenimmobilisation in der Vakuummatraze zum Referenz-CT	39
9	Schematische Anordnung der virtuellen Messebene auf Höhe des Hüftgelenks	40
10	Darstellung der messpunktbezogenen interfraktionären LV_{RVW} nach ventral	42
11	Darstellung der messpunktbezogenen interfraktionäre LV_{RVW} nach dorsal	43
12	Selektive Darstellung der „Ausreisser“ mit interfraktionärer LV_{RVW} nach ventral von > 10 mm	46

13	Selektive Darstellung der „Ausreisser“ mit interfraktionärer LV_{RVW} nach dorsal von > 10 mm	46
14	Darstellung der messpunktbezogenen intrafraktionären LV_{RVW} nach ventral	49
15	Darstellung der messpunktbezogenen intrafraktionären LV_{RVW} nach dorsal	49
16	Beispiel der maximalen Harnblasenvolumenänderung innerhalb einer Bestrahlungsfraction	50
17	Beispiel für die maximalen Zunahme des Rektumvolumens innerhalb einer Bestrahlungsfraction	50
18	Darstellung der patientenbezogenen intrafraktionären LV_{RVW} nach ventral	51
19	Darstellung der patientenbezogenen intrafraktionären LV_{RVW} nach dorsal	51

7 Tabellenverzeichnis:

Tab.:		Seite:
1	Krankheitsspezifisches Überleben bei abwartender Therapiehaltung und lokal begrenztem Prostatakarzinom im Verhältnis zum Tumorgrading	9
2	Korrelation von WHO-Grading und Gleason-Score	11
3	Stadieneinteilung des Primärtumors nach dem TNM-System der UICC	12
4	Stadieneinteilung des Nodal- und Metastasenstatus nach dem TNM-System der UICC	13
5	Einteilung des Resektionsgrades innerhalb des TNM-Systems der UICC	13
6	Einteilung in drei Risikogruppen für das lokalisierte Prostatakarzinom	14
7	Definiton der Volumes of Interest nach der ICRU 50	21
8	Tabellarische Darstellung der Messwertergebnisse für D_{\min} und D_{\max} der Zielvolumina im Vergleich Macro- MicroMLC	33
9	Tabellarische Darstellung der gemessenen Dosisvolumenwerte für MaMLC und MiMLC	33
10	Prozentualer Anteil der messpunktbezogenen interfraktionären LV_{RVW} nach ventral	42
11	Messpunktbezogene interfraktionäre LV_{RVW} nach dorsal	43
12	Prozentualer Anteil der patientenbezogenen interfraktionären LV_{RVW} nach ventral	44
13	Prozentualer Anteil der patientenbezogenen interfraktionären LV_{RVW} nach ventral	45
14	Intrafraktionäre Änderung des Harnblasenvolumens	47

15	Prozentualer Anteil der messpunktbezogenen intrafraktionären LV_{RVW} nach ventral	48
16	Prozentualer Anteil der messpunktbezogenen intrafraktionären LV_{RVW} nach dorsal	48
17	Prozentualer Anteil der patientenbezogenen intrafraktionären LV_{RVW} nach ventral	52
18	Prozentualer Anteil der patientenbezogenen intrafraktionären LV_{RVW} nach dorsal	53
19	Übersicht über vergleichbare Studien zur interfraktionären LV unter 3D-RT des Prostatakarzinoms mit Verwendung der CT	58
20	Übersicht über Studienergebnisse zur interfraktionären LV von Prostata, Samenblasen und RVW	59
21	Übersicht über Studien zur intrafraktionären LV unter 3D-RT des Prostatakarzinoms mit Verwendung von Schichtbildgebung	61
22	Übersicht über Studienergebnisse zur intrafraktionären LV in anterior-posteriorer Richtung	62

8 Literaturverzeichnis:

Bedford JL, Khoo VS, Warrington AP et al. A comparison of multileaf collimator with conformal blocks for the boost phase of dose-escalated conformal prostate radiotherapy. Radiother Oncol, 2001;59:45-50

Bevölkerungsbezogenes Krebsregister Bayern: Krebs in Bayern 2005 (Datenstand 31.10.2008). Jahresbericht 2008. Erlangen, 2009

Bill-Axelson A, Scandinavian prostate Cancer Group Study Number 4, J Natl Cancer Inst, 2008;100(16):1144-45

Blana A, Eight years experience with HIFU. Urology 2008;72(6):1329-33

Blana A, HIFU for the treatment of localized prostate cancer. Urology 2004;63(2):297-300

Bos LL, Damen EMF, Lebesque JV et al. Reduction of rectal dose by integration of the boost in the large-field Treatment plan for prostate irradiation. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2002; 52: 254-265

Bostwick DG, Foster CS. Predictive factors in prostate cancer: current concepts from the 1999 College of American Pathologists Conference on solid tumor prognostic factors and the World health Organization Second International Consultation on prostate cancer. Semin Urol Oncol, 1999;17:222-272

Bostwick DG, Amin MB, Schultz DS et al. Architectural patterns of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. Hum Pathol, 1993;24:298-310

Calle EE, Rodriguez C, Thun MJ et al. Overweight, Obesity, and morality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. N Engl J Med, 2003; 348:1625-38

Carter BS, Bova GS, Walsh PC et al: Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. J Urol, 1993; 150:797-802

Chodak GW, Thisted RA, Warner J et al. results of conservative management of clinically localized prostate cancer. N Engl J Med, 1994; 330:242-8

Chung PMW, Haycocks T, Catton NC et al. On-line aSi portal imaging of implanted fiducial markers for the reduction of interfraction error during conformal radiotherapy of prostate carcinoma. *Int J Rad Oncol Biol Phys*, 2004; 60:329-334

Cox JD, Gallagher MJ, Schellhammer PF et al. Consensus statements on radiation therapy of prostate cancer: guidelines for prostate re-biopsy after radiation and for radiation therapy with rising prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *J Clin Oncol*, 1999;17(4):1155

Cozzarini C, Fiorino C, Villa E et al. Significant correlation between rectal DVH and late bleeding in patients treated after radical prostatectomy with conformal or conventional radiotherapy (66.6-70.2 Gy). *Int J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2003; 55, 688-694

D'Amico AV, Whittington R, Wein A et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*, 1998;280:969-74

D'Amico AV, Moul J, Chen MH et al. Cancer specific mortality after surgery or radiation for patients with clinically localized prostate cancer managed during the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol*, 2003;21:2163-72

Damen EM, Brugmans MJ, Kessler ML et al. Planning, computer optimization, and dosimetric verification of a segmented irradiation technique for prostate cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys*, 2001;49:1183–1195

De Meerleer GO, Villeirs GM, De Neve WJ et al. The Incidence of Inclusion of the Sigmoid Colon and Small Bowel in the Planning Target Volume in Radiotherapy for Prostate Cancer. *Strahlenther Onkol* 2004;180: 573-81

De Parades V, Etienney I, Atienza P et al. Formalin application in the treatment of chronic radiation-induced hemorrhagic proctitis—an effective but not risk-free procedure : a prospective study of 33 patients. *Dis Colon Rectum* 2005; 48 :1535-1541

DeMuelenaere GF, Sandison AG. Treatment of the locally advanced prostatic carcinoma, *Br J Radiol*, 1976;49(587):944-7

Denton AS, Andreyev HJN, Maher EJ et al. Non surgical interventions for late radiation proctitis in patients who have received radical radiotherapy to the pelvis. Cochrane Review, 2002. Cochrane Library, 2008;3

Denton AS, Andreyev HJN, Maher EJ et al. Systematic review for non-surgical interventions for the management of late radiation proctitis. Brit J Cancer 2002; 87, 134-143

Dokumentieren – Informieren. 40 Jahre **epidemiologisches Krebsregister Saarland**. Ministerium für Justiz, Gesundheit und Soziales, Juni 2007, ISBN 3-9808880-4-5

EI-Bassiouni M, Davis JB, Ciernik IF et al. Target motion variability and on-line positioning accuracy during external-beam radiation therapy of prostate cancer with an endorectal balloon device. Strahlenther Onkol, 2006;182:531–6

Emami B, Lyman J, Wesson M et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. Int J Rad Oncol Biol Phys, 1991;21:109-22

Epidemiologisches Krebsregister Saarland, Internet-Datenbank
<http://www.krebsregister.saarland.de>

Epstein JI, Partin A, Walsh P et al. Prediction of progression following radical prostatectomy: a multivariate analysis of 721 men with long-term follow-up. Am J Surg Pathol, 1996;20:286-292

Epstein JI, Armin M, Montironi R et al. Prognostic factors and reporting of prostate carcinoma in radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy specimens. Scand J Urol Nephrol Suppl, 2005;216:34-63

Fiorino C, Reni M, Calandrino R et al. Comparing 3-, 4- and 6-field techniques for conformal irradiation of prostate and seminal vesicles using dose-volume histograms. Radiother Oncol, 1997;44:251-257

Fiorino C, Foppiano F, Sanguineti G et al. Rectal and bladder motion during conformal radiotherapy after radical prostatectomy. Radiother Oncol, 2005;74:187-195

Fiorino C, Cozzarini C, Piazzola A et al. Relationships between DVHs and late rectal bleeding after radiotherapy for prostate cancer: analysis of a large group of patients pooled from three institutions. *Radiother Oncol* 2002; 64: 1-12

Galalae RM, Loch T, Kovacs G et al. Health-Related Quality of Life Measurement in Long-term-Survivors and Outcome Following Radical Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *Strahlenther Onkol* 2004; 180: 582-9

Ghilezan MJ, Jaffray DA, Martinez AA et al. Prostate gland motion assessed with cine-magnetic resonance imaging (Cine-MRI). *Int J Rad Oncol Biol Phys*, 2005;62:406-417

Gleason DF, Mellinger GT, et VACURG. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1974; Reprint 2002; 167:953-958

Goldner G, Wachter S, Pötter R et al. Long-term results in three-dimensional conformal radiotherapy of localized prostate cancer at moderate dose (66Gy). *Strahlenther Onkol* 2006;182:537-42

Grönberg H, Damber L, Damber JE. Studies of genetic factors in prostate cancer in a twin population. *J Urol* 1994; 152:1484-9

Guckenberger M, Pohl F, Vordermark D et al. Influence of rectum delineation (rectal volume vs. rectal wall) on IMRT treatment planning of the prostate. *Strahlenther Onkol* 2006;182:721-6

Guckenberger M et al. Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) of localized prostate cancer. *Radiother Oncol*, 2007;183:57-62

Hall WH, Jani AB, Vijayakumar S. The impact of age and comorbidity. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2005;8:22-30

Hanks GE, Hanlon AL, Hunt MA et al. Dose escalation with 3D conformal treatment: five year outcomes, treatment optimization, and future directions. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1998;41:501-510

Heidenreich A, Bolla M, Zattoni F et al. Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology, 2009

Helpap B, Böcking A, Müller HA. Classification, histological and cytological grading and assessment of regression grading in prostatic carcinomas. A recommendation of the Pathologic-Urological Task Force on Prostatic Carcinoma. *Pathologe*, 1985;6:3-7

Helpap B, Köllermann J, Oehler U. Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinomas: histogenesis, biology, clinical relevance, and future therapeutical perspectives. *Urol Int*, 1999;62:133-138

Helyer SJ, Heisig S. Multileaf collimation versus conventional shielding blocks: a time and motion study of beam shaping in radiotherapy. *Radiother Oncol*, 1995;37:61-4

Hille A, Christiansen H, Schmidberger H et al. Effect of pentoxifylline and tocopherol on radiation proctitis/enteritis. *Strahlenther Onkol* 2005; 181: 606-14

Hombrink J, Fröhlich D, Köst S et al. Prophylaxe der strahleninduzierten Diarrhö durch Smektit. *Strahlenther Onkol* 2000; 176: 173-9

Huang E, Dong L, Pollack A et al. Intrafraction prostate motion during IMRT for prostate cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys*, 2002; 53:261-268

Huang EH, Pollack A, Kuban DA et al. Late rectal toxicity: dose-volume effects of conformal radiotherapy for prostate cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2002; 54:1314-1321

Jahraus CD, Bettenhausen D, Clair WHSt et al. prevention of acute radiation-induced proctosigmoiditis by balsalazide: a randomized, double-blind, placebo controlled trial in prostate cancer patients. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2005;63:1483-1487

Jayacharan J, Banez LL, Freedland SL et al. Obesity as a predictor of adverse outcome across black and white race. *Cancer*, 2009;00:1-9

Jemal A, Siegel R, Thun MJ et al. Cancer statistics 2006; *Cancer J Clin*,2006; 56:106-130

Jones K, Evans AW, Levin W et al. Treatment of radiation proctitis with hyperbaric oxygen. *Radiother Oncol* 2006; 78:91-94

Khan A, Birck J, Anderson J et al. A prospective randomised placebo-controlled double-blinded pilot study of misoprostol rectal suppositories in the prevention of acute and chronic radiation proctitis symptoms in prostate cancer patients. Am J Gastroenterol 2000; 95:1961-66

Khoo VS. Radiotherapeutic techniques for prostate cancer, dose escalation and brachytherapy. Clinical Oncology 2005; 17:560-571

Kilic D, Egehan I, Dursun A et al. Double-blinded, randomized, placebo-controlled study to evaluate the effectiveness of sulfasalazine in preventing acute gastrointestinal complications due to radiotherapy. Radiother Oncol 2000; 57, 125-129

Kneebone A, Mameghan H, Delaney G et al. The effect of oral sucralfate on the acute proctitis associated with prostate radiotherapy: a double-blind, randomized trial. Int J Rad Oncol Biol Phys 2001; Vol.51:628-635

Kölbl O, Schwab F, Flentje M et al. Radiotherapy of Prostate Cancer with Multileaf Collimators. Strahlenther Onkol 2005;181:108-12

Kolonel LN, Altshuler D, Henderson BE. The multiethnic cohort study: exploring genes, lifestyle and cancer risk. Nat Rev Cancer, 2004;4:519-27

Koswig S, Dinges S, Budach V et al. Vergleich unterschiedlicher dreidimensionaler Bestrahlungstechniken bei der lokalen Strahlentherapie des Prostatakarzinoms. Strahlenther Onkol, 1999;175:10-16

Kouloulis VE, Kouvaris JR, Vlahos LJ et al. A phase II randomized study of topical intrarectal administration of amifostine for the prevention of acute radiation-induced rectal toxicity. Strahlenther Onkol 2004; 180:557-62

Kozelsky TF, Meyers GE, Martenson JA et al. Phase III double-blind study of glutamine versus placebo for the prevention of acute diarrhea in patients receiving pelvic radiation therapy. J Clin Oncol 2003; 21: 1669-1674

Krebsregister Bayern, Jahresbericht 2008

Kuban DA, Thames HD, Zietman AL et al. Long-term multi-institutional analysis of stage T1-T2 prostate cancer treated with radiotherapy in the PSA era. *Int J Rad Oncol Biol Phys*, 2003;57:915-928

Kubo HD, Wilder RB, Pappas CTE et al. Impact of collimator leaf width of stereotactic radiosurgery and 3D conformal radiotherapy treatment plans. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1999; 44:937-945

Kupelian PA, Ciezki J, Mahadevan A et al. Effect of increasing radiation doses on local and distant failures in patients with localized prostate cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys*, 2008; 71:16-22

Kupelian P, Kuban D, Zietman A et al. Improved biochemical relapse-free survival with increased external radiation doses in patients with localized prostate cancer: the combined experience of nine institutions in patients treated in 1994 and 1995. *Int J Rad Oncol Biol Phys*, 2005; 61:415-419

Kupelian PA, Langen K, Meeks SL et al. Daily variations in the position of the prostate bed in patients with prostate cancer receiving postoperative external beam radiation therapy. *Int J Rad Oncol Biol Phys*, 2006;66:593-596

Kupelian PA, Potters L, Klein EA et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy ≥72 Gy, permanent seed implantation or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2004; 58:25-33

Lebesque JV, Bruce AM, van Herk M et al. Variation in volumes, dose-volume histograms, and estimated normal tissue complication probabilities of rectum and bladder during conformal radiotherapy of T3 prostate cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys*, 1995;33:1109-1119

Ling CC, Burmann C, Fuks Z et al. Conformal radiation treatment of prostate cancer using inversely planned intensity-modulated photon beams produced with dynamic multileaf collimation. *Int J Rad Oncol Biol Phys*, 1996; 35:721-730

Madersbacher S, Marberger M. High energy shockwaves and extracorporeal high-intensity focused ultrasound. *J Endourol*, 2003;17(8):667-72

Mah D, Freedman G, Hanks GE et al. Measurement of intrafractional prostate motion using magnetic resonance imaging. *Int J Rad Oncol Biol Phys*, 2002; 54:568-575

Mavroidis P, al-Abany M, Brahme A et al. Dose-response relations for anal sphincter regarding fecal leakage and blood or phlegm in stools after radiotherapy for prostate cancer. *Strahlenther Onkol* 2005; 181:293-306

Miralbell R, Taussky D, Rouzaud M et al. Influence of rectal volume changes during radiotherapy for prostate cancer: A predictive model for mild-to-moderate late rectal toxicity. *Int J Rad Oncol Biol Phys*, 2003;57:1280-1284

Miralbell R, Özsoy O, Rouzaud M et al. Dosimetric implications of changes in patient repositioning and organ motion in conformal radiotherapy for prostate cancer. *Radiother Oncol*, 2003;66:197-202

Mols F, van de Poll-Franse LV, Essink-Bot ML et al. Long-term quality of life among Dutch prostate cancer survivors: results of a population-based study. *Cancer*. 2006;107:2186-96

Morris DE, Emami B, Tepper JE et al. Evidence-based review of three-dimensional conformal radiotherapy for localized prostate cancer: An ASTRO outcomes initiative. *Int J Rad Oncol Biol Phys*, 2005;62:3-19

Mostofi DF, Histological typing of prostate tumors, No.22, WHO, Geneva 1980

Nguyen PL, Chen MH, D'Amico AV et al. Predicting prostate cancer mortality among men with intermediate to high-risk disease and multiple unfavorable risk factors. *Int J Rad Oncol Biol Phys*, 2009; 73:650-664

Oh CE, Antes K, Starkschall G et al. Comparison of 2D conventional, 3D conformal, and intensity modulated treatment planning techniques for patients with prostate cancer with regard to target-dose homogeneity and dose to critical, uninvolved structures. *Med Dosimetry*, 1999; 24:255-263

Onkologie 2004/2005 – Interdisziplinäre Empfehlungen zur Therapie 12.Aufl., Zuckerschwerdt, 2005

Partin A, Subong ENP, Pearson JD et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer: a multi-institutional update. JAMA,1997;277(18):1445-1451

Pasteau O, Traitment du cancer de la prostate par le radium, Rev Mal Nutr 1911;363

Perez CA, Purdy JA, Simpson JS et al. Three dimensional treatment planning and conformal radiation therapy: preliminary evaluation. Radiother Oncol, 1995;36:32-43

Pilepich MV, Paulus R, Miller RC et al. Phase III study of pentosanpolysulfate (PPS) in treatment of gastrointestinal tract sequelae of radiotherapy. Am J Clin Oncol 2006; 29: 132-137

Polat B, Guenther I, Guckenberger M et al. Intrafractional uncertainties in image guided intensity-modulated radiotherapy (IMRT) of prostate cancer. Strahlenther Onkol, 2008;184:668-73

Ponholzer A, Brossner C, Madersbacher S. Lower urinary tract symptoms, urinary incontinence, sexual function and quality of life after radical prostatectomy and external beam radiation therapy: real life experience in Austria. World J Urol 2006;24:325-30

Poortmanns P, Bossi A, Bolla M et EORTC radiation group. Guidelines for target definition in post-operative RT, Radiother Oncol 2007;84:121-7

RKI (Robert Koch Institut), Gesellschaft für epidemiologische Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends. 6. überarbeitete Auflage. Berlin, 2008.

Robbins AS, Whittemore AS, Thom DH. Differences in socioeconomic status and survival, Am J Epidemiol,2000;151:409-416

Roeske JC, Forman JD, Mesina CF, et al. Evaluation of changes in the size and location of the prostate, seminal vesicles, bladder, and rectum during a course of external beam radiation therapy. Int J Rad Oncol Biol Phys, 1995;33:1321–1329

Rosewall T, Chung P, Catton C et al. A randomized comparison of interfraction and intrafraction prostate motion with and without abdominal compression. *Radiother Oncol*, 2008;88:88-94

Rudat V, Schraube P, Oetzel D, et al. Combined error of patient positioning variability and prostate motion uncertainty in 3D conformal radiotherapy of localized prostate cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1996;35:1027–1034

Sale CA, Yeoh EEK, Bezak E et al. 2D versus 3D radiation therapy for prostate carcinoma: a direct comparison of dose volume parameters. *Acta Oncol*, 2005; 44:348-354

Sanguineti G, Franzone P, Vitale V et al. Sucralfate versus mesalazine versus hydrocortisone in the prevention of acute radiation proctitis during conformal radiotherapy for prostate carcinoma. *Strahlenther Onkol* 2003; 179:464-70

Schiffner DC, Gottschalk AR, Roach M III et al. Daily electronic portal imaging of implanted gold seed fiducials in patients undergoing radiotherapy after radical prostatectomy. *Int J Rad Oncol Biol Phys*, 2007; 67:610-619

Schild SE, Casale HE, Bellefontaine LP. Movements of the prostate due to rectal and bladder distension: implications for radiotherapy. *Med Dosim*, 1993;18:13-5

Sebo TJ, Bock BJ, Zincke H et al. The percent of cores positive for cancer in prostate needle biopsy specimens is strongly predictive of tumor stage and volume at radical prostatectomy. *J Urol*, 2000; 163:174-178

Shaneyfelt T, Husein R, Mantzoros CS et al. Hormonal predictors of prostate cancer: a metaanalysis. *J Clin Oncol*, 2000;18:847-53

Skwarchuk MW, Zelefsky MJ, Ling CC et al. Late rectal toxicity after conformal radiotherapy of prostate cancer (I): multivariate analysis and dose-response. *Int J Rad Oncol Biol Phys*, 2000; 47:103-113

Sobin Wittekind eds, UICC TNM classification; J Natl Cancer Inst,2002

Soffen EM, Hanks GE, Chu JC et al. Conformal static field radiation therapy treatment of early prostate cancer versus non-conformal techniques: a reduction in acute morbidity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1992;24:485-488

Thompson I, Thrasher JB, Tangen CM et al. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. *J Urol*, 2007;177(6):2106-31

van den Heuvel, Fugazzi J, Forman JD et al. Clinical application of a repositioning scheme, using gold markers and electronic portal imaging. *Radiother and Oncol*, 2006; 79:94–100

van Herk M, Bruce A, Kroes G, et al. Quantification of organ motion during conformal radiotherapy of the prostate by three dimensional image registration. *Int J Rad Oncol Biol Phys*, 1995;33:1311–1320

van Lin ENJ, van der Vicht LP, Visser AG et al. The effect of an endorectal ballon and off-line-correction on the interfraction systematic and random prostate position variations: a comparative study. *Int J Rad Oncol Biol Phys*, 2005; 61:278-88

Verellen D, Linthout N, Storme G et al. Considerations on treatment efficiency of different conformal radiation therapy techniques for prostate cancer. *Radiother Oncol* 2002; 63: 27-36

Vernia P, Fracasso PL, Caprolli R et al. topical butyrate for acute radiation proctitis: randomised crossover trial. *Lancet* 2000; 356: 1232-35

Vigneault E, Pouliot J, Dorion M et al. Electronic portal imaging device detection of radioopaque markers for the evaluation of prostate position during megavoltage irradiation: a clinical study. *Int J Rad Oncol Biol Phys*, 1997;37:205-212

Vijayakumar S, Awan A, Chen GT et al. Acute toxicity during external beam radiotherapy for localized prostate cancer: comparison of different techniques. *Int J Rad Oncol Biol Phys*, 1993;25:359-71

von Rottkay P, Lössl HJ, Böhm O. Radiotherapy of the prostate carcinoma. *Strahlenther Onkol*, 1978;154(12):820-9

Vordermark D, Kölbl O, Flentje M et al. 3-D conformal treatment of prostate cancer to 74 Gy vs. high-dose-rate brachytherapy boost: a cross-sectional quality-of-life survey. *Acta Oncol*.

2006;45(6):708-16.

Wachter S, Gerstner N, Pötter R et al. Dreidimensional geplante kleinvolumige Konformationsbestrahlung des lokalen Prostatakarzinoms. Strahlenther Onkol, 1997;173:253-60

Weil MD, Pickett B, Roach M III et al. A three field arc technique (3-FAT) for treating prostate cancer. Int J Rad Oncol Biol Phys, 1998;40:733-738

Wilder RB, Hsiang JY, de Vere White R et al. Preliminary results of three-dimensional conformal radiotherapy as salvage treatment for a rising prostate-specific antigen level postprostatectomy. Am J Clin Oncol, 2000;23(2):176-180

Wittekind (Hrsg.): TNM-Classification of Malignant Tumors. 6th Edition, Sobin, Wittekind, Wiley, New York, 2002; TNM-Atlas, , 4. Aufl, Springer 2005

Wyatt RB, Sánchez-Ortiz RF, Pettaway CA et al. Prognostic factors for survival among Caucasian, African-american and Hispanic men with androgen-independent prostate cancer. J Natl med Assoc, 2004;96:1587-93

Yoshimura K, Kamoto T, Ogawa O et al. Health-related quality-of-life after external beam radiation therapy for localized prostate cancer: intensity-modulated radiation therapy versus conformal radiation therapy. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2007;10:288-92

Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB, et al. Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. Int J Rad Oncol Biol Phys 1998; 41:491-500

Zelefsky MJ, Crean D, Kutcher GJ et al. Quantification of prostate position variability in 50 patients evaluated with multiple CT scans during conformal radiotherapy. Radiother Oncol, 1999;50:225-234

Zelefsky MJ, Fuks Z, Leibel SA. Intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer. Semin Rad Oncol, 2005;12:229-237

9 Danksagung

Mein Dank gilt Prof. Dr. Oliver Kölbl für die freundliche Überlassung dieses interessanten Themas, dessen Geduld und sein stets offenes Ohr für meine Fragen.

Weiterer Dank gebührt OA Dr. Fabian Pohl und Dipl. Phys. Marius Treutwein für ihre wertvolle, konstruktive Kritik und Unterstützung bei der Durchführung dieser Untersuchung.

Besonders danken möchte ich den beteiligten Kolleginnen und Kollegen sowie den MTRAs für die anhaltende, freundliche Unterstützung bei der Umsetzung des experimentellen Teils dieser Studie.

Letztlich danke ich besonders meiner Frau Dr. Anne Hirsch und meiner Familie für ihre Geduld und die unermüdliche Unterstützung, die diese Untersuchung erst möglich gemacht hat.

10 Lebenslauf:

Persönliche Daten:

Name: Matthias Hipp

Geburtsdatum/-ort: 25. Juni 1966 in München

Familienstand: Verheiratet, drei Kinder

Schulbildung:

27. Juni 1986 Erwerb der allgemeinen Hochschulreife am Günther-Stöhr-Gymnasium, München

Hochschulbildung:

WS 88/89 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität, München

28. November 1995 Ärztliche Prüfung (Ludwigs-Maximilians-Universität, München)

Praktisches Jahr:

Oktober 1994 bis September 1995 Wahlfach/3.Tertial: **Diagnostische Radiologie und Radioonkologie** an der Klinik für Radiologie, -Radioonkologie am Kantonsspital St. Gallen/CH (Prof. Dr. med. G. Ries)

Approbation als Arzt: 1. November 1997

Berufliche Tätigkeit:

- | | |
|---------------------------------------|--|
| 1. Mai 1996 bis 31. Oktober 1997 | Arzt im Praktikum an der Humaine-Schloßbergklinik Oberstaufen (Tumorzentrum München), Abt. Innere Medizin II (Gastroenterologie) |
| 1. November 1997 bis 14. Oktober 1999 | Assistenzarzt an der Humaine-Schloßbergklinik Oberstaufen, (Tumorzentrum München), Abt. Innere Medizin II |
| 15. Oktober 1999 bis 31. Januar 2004 | Assistenzarzt am Klinikum Krefeld, Medizinische Klinik II (Gastroenterologie, Hämato-Onkologie) |

**Anerkennung zum
Facharzt für Innere
Medizin:**

21. Januar 2004

- | | |
|-------------------------------------|--|
| 01. Februar 2004 bis 06. April 2008 | Assistenzarzt am Universitätsklinikum Regensburg, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie |
| seit 07. April 2008 | Funktionsoberarzt am Universitätsklinikum Regensburg, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie |